

Über die nukleophile Substitution am tertiären Kohlenstoffatom

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
René Traber
aus Basel

Druckerei Cratander AG, Basel
Basel 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533911_0002

Über die nukleophile Substitution am tertiären Kohlenstoffatom

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
René Traber
aus Basel

Druckerei Cratander AG, Basel
Basel 1973

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Basel auf Antrag der

Herren Professoren

Dr. C.A. Grob

Dr. H. Balli

Basel, den 8. Mai 1973

Prof. Dr. M. Eichler
Dekan



Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Universität Basel unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C.A. Grob ausgeführt.

Ich danke Herrn Professor Grob für seine stete Hilfsbereitschaft und sein reges Interesse an dieser Arbeit.

Eoenfalls danke ich für die Gewährung eines Stipendiums aus dem Fonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiet der Chemie.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung	1
2. Problemstellung	16
3. Synthesen der Aminoverbindungen	19
4. Synthesen der homomorphen Verbindungen	30
5. Stickstoff-Carbonyl-Wechselwirkungen	35
6. Kinetische Messungen	39
7. Präparative Solvolysen	48
8. Diskussion	54

B. EXPERIMENTELLER TEIL

9. Synthesen	72
10. Präparative Solvolysen	98
11. Kinetische Messungen	103

C. ZUSAMMENFASSUNG

107

D. LITERATURVERZEICHNIS

109

Curriculum vitae	114
------------------	-----

A. THEORETISCHER TEIL

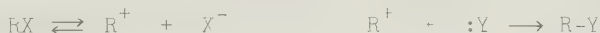
1. Einleitung

Die nukleophile Substitution am gesättigten Kohlenstoffatom stellt eine der am meisten und besten untersuchten Reaktionen der organischen Chemie dar [1].

Es ist unumstritten, dass primäre Substrate nach dem S_N2 -Mechanismus reagieren. Dabei erfolgt die Substitution in einem Schritt. Der Angriff des Nukleophils Y am C-Atom verläuft gleichzeitig mit dem Abgang der Gruppe X.



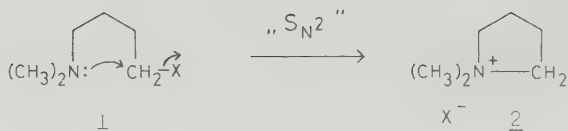
Andererseits reagieren tertiäre Substrate nach dem zweistufigen S_N1 -Mechanismus. Im ersten Schritt tritt Spaltung der C-X-Bindung zum Carbeniumion ein, das im zweiten Schritt mit dem Nukleophil Y reagiert.



Hier tritt im Gegensatz zum S_N2 -Mechanismus keine Beteiligung des Nukleophils im Uebergangszustand auf. In Ausnahmefällen [2] wird das kinetische Gesetz zweiter Ordnung zwar befolgt, doch handelt es sich um einen Angriff des Nukleophils auf ein Ionenpaar, das sich in einem vorgelagerten Gleichgewicht bildet.

Sekundäre Substrate nehmen eine Zwischenstellung ein, indem sie je nach Substitutionsgrad nach S_N2 oder S_N1 reagieren.

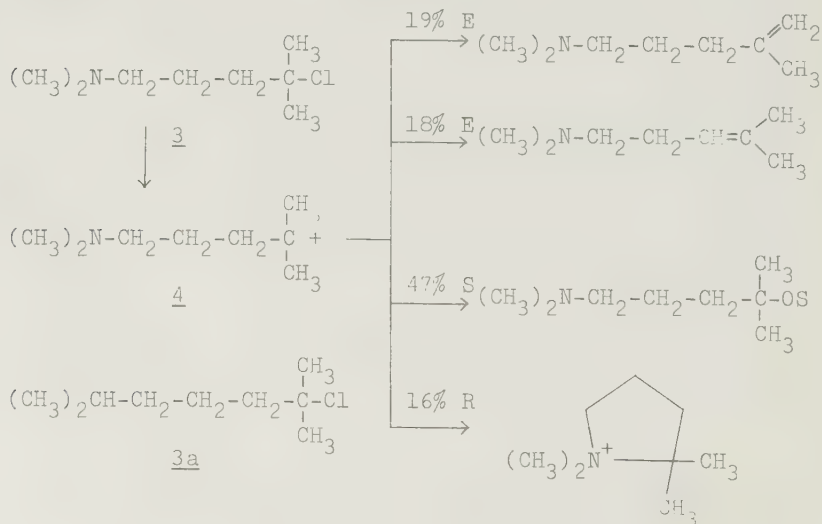
Das gleiche mechanistische Bild gilt auch für Fälle, bei denen das Nukleophil im Molekül selbst eingebaut ist. So reagieren δ -Aminohalogenide 1 mit primär gebundenem Nukleofug S_N2 -artig in einer intramolekularen nukleophilen Substitution zum Pyrrolidiniumsalz 2.



Der Stickstoff bewirkt dabei eine Beschleunigung von ca. 7 Zehnerpotenzen, wie der Vergleich mit einem längerketigen ω -Aminohalogenid zeigt, das kaum Ringschluss erleidet [3].

Von C.A. Grob und Mitarbeitern [4] wurde die entsprechende δ -Aminoverbindung 3 mit tertiär gebundenem Nukleofug untersucht, die nach dem $\text{S}_\text{N}1$ -Mechanismus reagiert. Bei der Solvolyse von 3 erhält man sämtliche zu erwartende Folgeprodukte des Carbeniumions 4 (Schema 1) in verlangsamerter Reaktion gegenüber der homomorphen Verbindung 3a, die anstelle der Dimethylaminogruppe eine sterisch gleichwertige Isopropylgruppe besitzt.

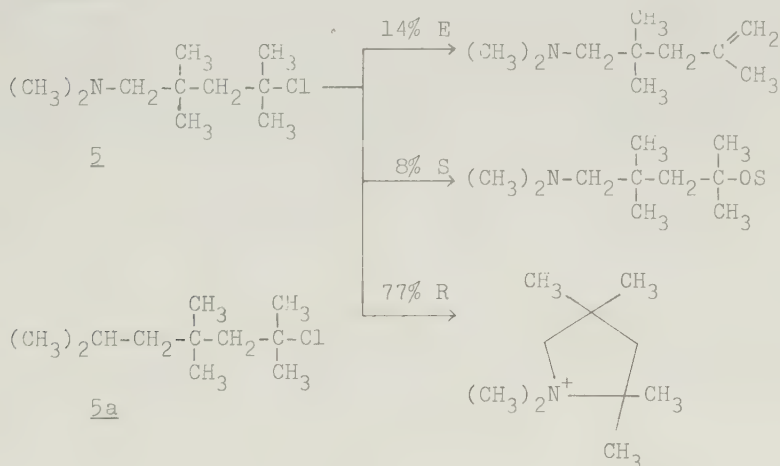
Schema 1



Die Ionisationsgeschwindigkeit k der Aminoverbindung 3 ist wegen des negativen induktiven Effektes des N-Atoms gegenüber der homomorphen Verbindung 3a (k_h) herabgesetzt ($k/k_h = (0,37)^n$).

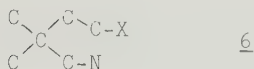
Grundlegend ändert sich das Bild, wenn in der Verbindung 3 in γ -Stellung zwei geminale Methylgruppen eingeführt werden. So reagiert das δ -Aminochlorid 5 7 mal rascher als sein Homomorphes 5a und liefert bei der Solvolyse nur 14 % Eliminierungs- und 8 % Substitutionsprodukte, dafür aber 77 % Ringschlussprodukt. Auffallend ist, dass nur endständiges Olefin gebildet wird (Schema 2).

Schema 2

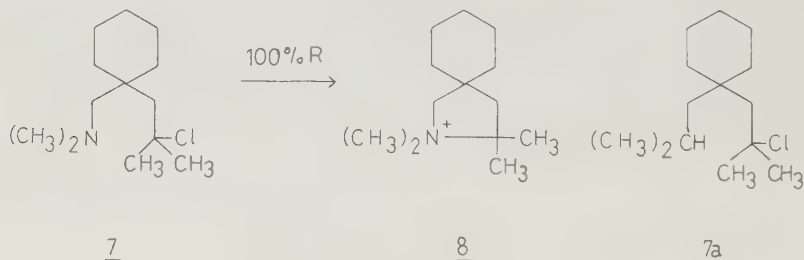


Vergleicht man die RG-Konstanten der Aminoverbindungen 3 und 5, so stellt man bei der in γ -Stellung geminal dimethylierten Verbindung die beträchtliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor 180 fest. Diese Be-

schleunigung kann auf den Effekt der geminalen Alkylsubstitution [5] zurückgeführt werden, die eine Erhöhung der quasi-cyclischen ekliptischen Konformationen 6 bewirkt.



Auf der Suche nach wirksameren geminalen Dialkylgruppen wurde von C.A. Grob und K. Seckinger [6] der Penta-methylenrest gewählt, zumal er auch präparative Vorteile bringt.



Die Aminoverbindung 7 zeigt die Beschleunigung von 70 gegenüber der homomorphen Verbindung 7a und ergibt bei der Solvolyse ausschliesslich das Ringschlussprodukt 8.

Wie die $k_{\text{rel.}}$ -Werte in Tabelle 1 zeigen, ruft die γ -Substitution in den Verbindungen 5 und 7 eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit um 180 bzw. 4380 hervor, die nur mit einer Beteiligung des N-Atoms erklärt werden kann.

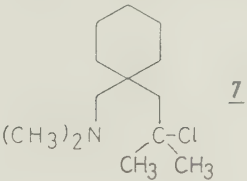
Dies geht auch aus dem Vergleich der RG-Konstanten der δ -Aminoverbindungen 3, 5 und 7 mit den entsprechenden Homomorphen 3a, 5a und 7a hervor. k/k_h -Werte von 7 bzw. 70 bei den Verbindungen 5 und 7 zeigen die Unterstützung der

Ionisierung des Chloratoms durch die Aminogruppe an, hingegen bei der Verbindung 3 ($k/k_h=0,89$) eine Erschwerung.

Parallel zur zunehmenden Alkylsubstitution in γ -Stellung verläuft auch die Erhöhung der Ringschlußstendenz (Tab. 1).

Tabelle 1

Solvolyse der Verbindungen 3, 5 und 7 in 80 % Aethanol

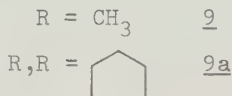
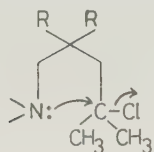
Verbindung	$k_{rel.}$	k/k_h	% R
$(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-CH_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{\overset{\substack{CH_3 \\ }}{C}}-Cl$ <u>3</u>	1	0,89	16
$(CH_3)_2N-CH_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{\overset{\substack{CH_3 \\ }}{C}}-CH_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{\overset{\substack{CH_3 \\ }}{C}}-Cl$ <u>5</u>	180	7,2	77
 <u>7</u>	4380	70	100

Offensichtlich tritt in den beiden Verbindungen 5 und 7 ein kinetischer Effekt des Stickstoffs und damit ein Wechsel des Mechanismus auf.

Zur Erklärung der beschleunigten Solvolyse der

6-Aminohalogenide 5 und 7 stehen drei mögliche Mechanismen zur Diskussion.

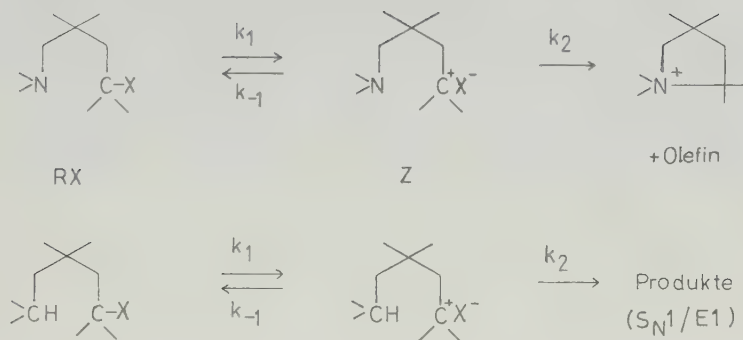
Eine erste Erklärungsmöglichkeit ist die anchimer beschleunigte Cyclisierung gemäss 9 bzw. 9a, was eine direkte nukleophile Substitution an einem tertiären C-Atom darstellen würde (intramolekulare Variante der S_N2 -Reaktion). Diese Auffassung steht jedoch im Widerspruch zur geltenden Lehrmeinung und bedarf deshalb einer genaueren Untersuchung.



Zweitens könnte der kinetische Effekt des Stickstoffatoms in den Verbindungen 5 und 7 durch Bildung von Ionenpaaren mit unterschiedlichen Rekombinationsgeschwindigkeiten gegenüber den Homomorphen 5a und 7a erklärt werden. Nach Winstein [7] reagieren sekundäre Substrate über Kontaktionenpaare. Tertiäre Substrate z.B. Chloride scheinen auch über Kontaktionenpaare zu reagieren, wie die Untersuchungen von C.A. Grob und K. Becker [8] zeigen.

Nach dieser Auffassung reagiert die jeweilige Aminoverbindung und ihr Homorphes in einer Gleichgewichtsreaktion zu den entsprechenden Ionenpaaren (Schema 3). Bei der Aminoverbindung sind Ringschluss und Eliminierung (mit der RG-Konstanten k_2) gegenüber der Ionenpaar-Rekombination (k_{-1}) begünstigt, d.h. $k_2 \gg k_{-1}$.

Schema 3



Durch Anwendung des Bodenstein-Prinzips [9], auf Grund dessen sich ein quasi-stationärer Zustand an Zwischenprodukt Z einstellt, erhält man für die Abnahme an Edukt RX die Gleichung

$$v = - \frac{d[RX]}{dt} = \frac{k_1 \cdot k_2 \cdot [RX]}{k_{-1} + k_2} \quad (1)$$

Gilt nun wie im Fall der Aminoverbindungen $k_2 \gg k_{-1}$, so vereinfacht sich die Gleichung (1) zu

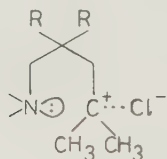
$$v = k_1 \cdot [RX]$$

Für die entsprechende homomorphe Verbindung gilt entweder die volle Gleichung (1) (wenn $k_2 \approx k_{-1}$) oder, falls $k_2 \ll k_{-1}$ die vereinfachte Gleichung

$$v = k_1 \cdot \frac{k_2}{k_{-1}} \cdot [HX]$$

Entscheidend ist also das Verhältnis k_2/k_{-1} , das bei der Aminoverbindung grösser als bei der homomorphen Verbindung ist. Deshalb wird die Reaktionsgeschwindigkeit des Homomorphen durch Ionenpaar-Rekombination gegenüber der Aminoverbindung verlangsamt. Die relativ grosse Beschleunigung von 7 gegenüber 7a um den Faktor 70 könnte damit erklärt werden. Jedoch ist diese Deutung mit Vorbehalt aufzunehmen, da die Ionenpaar-Rekombination in 80 % Äthanol relativ gering sein sollte.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit basiert auf einer 1960 von C.A. Grob publizierten Hypothese [10], dass nukleophile Nachbargruppen die Rolle eines dipolaren Lösungsmittels übernehmen und Carbeniumion-Zentren durch intramolekulare Solvation gemäss 10 stabilisieren können.

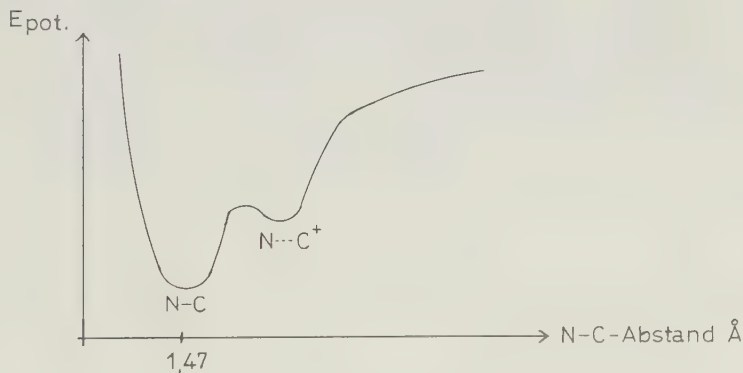


Dabei wird die Ionisation der δ -Aminohalogenide 5 und 7 durch das freie Elektronenpaar des Stickstoffs unterstützt, ohne dass es im Uebergangszustand der Ionisation zur Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen dem N-Atom und dem α -C-Atom kommt. Die bei Verbindung 5 vorherrschende und bei 7 ausschliessliche Cyclisierung wäre die aus strukturellen Gründen begünstigte Folgereaktion dieses Zwischenproduktes.

Eine derartige elektrostatische Wechselwirkung zwischen Aminogruppe und Carbeniumion ist nur bei der quasi-cyclischen Konformation 10 bzw. 10a möglich. Geminale Alkylgruppen an

C_γ erhöhen die Häufigkeit der quasi-Ringkonformationen und begünstigen damit die Beteiligung der Aminogruppe am Ionisierungsprozess bei den Systemen 5 und 7. Das Konzept der intramolekularen Solvation verlangt, dass im Energieprofil eine flache Mulde durchlaufen wird, wenn sich das Stickstoffatom dem sich entwickelnden Carbeniumion-Zentrum an C_α von der Rückseite her nähert (Figur 1). Dieses Energieminimum entspricht einem grösseren N-C-Abstand als der kovalenten Bindungslänge von 1,47 Å. Der eingenommene Abstand ist ungefähr gleich der Distanz der Lösungsmittel bei der Solvation eines Carbeniumions. Die Energiebarriere, die überwunden werden muss, bevor der Ringschluss eintritt, wird durch die Pitzerspannung der ekliptischen Methylgruppen verursacht.

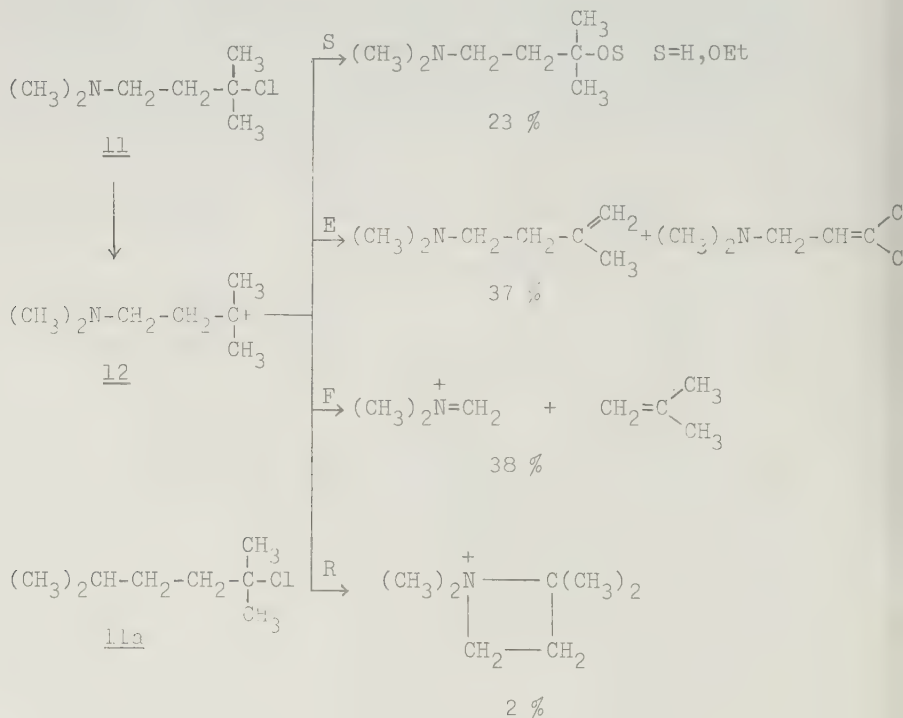
Fig. 1 Energieprofil eines intramolekular solvatisierten Carbeniumions



Das Konzept der intramolekularen Solvation wurde von C.A. Grob und Mitarbeitern entwickelt, um die Fragmentierung gewisser γ -Aminohalogenide in 80 % Äthanol zu erklären. Die Befunde sollen im folgenden kurz zusammengefasst werden.

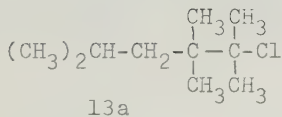
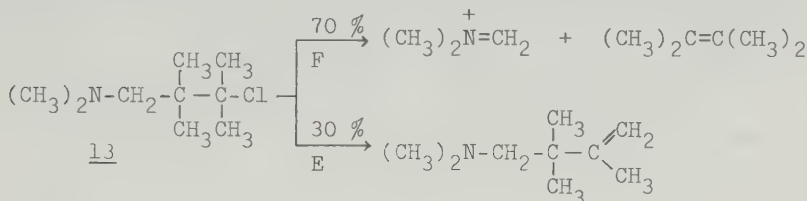
So reagiert 3-Chlor-N,N,3-trimethyl-butylamin 11 in einem Zweischnitt-Mechanismus über das Carbeniumion 12 (Schema 4) und zwar langsamer als das Homomorphe 11a ($k/k_h = 0,52$). Man erhält sämtliche zu erwartenden Folgeprodukte des Carbeniumions 12, nämlich Substitutions-, Eliminations-, Fragmentierungs- und Ringschlussprodukte [11].

Schema 4

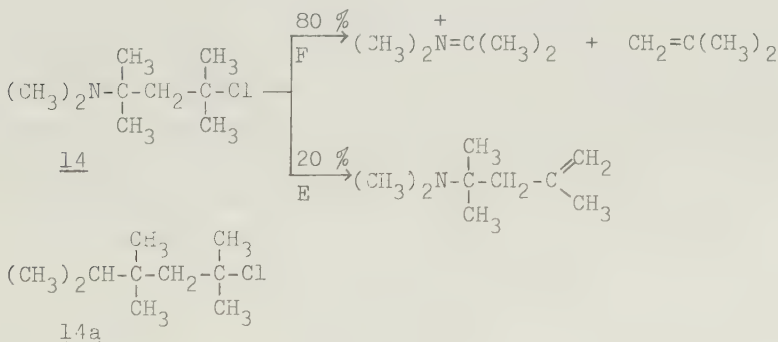


Werden in der Verbindung 11 zusätzliche Methylgruppen in β - oder γ -Stellung eingeführt, so ändert sich das Bild.

So reagiert das 3-Chlor-N,N,2,2,3-pentamethyl-butylamin 13 125 mal rascher als sein Homomorphes 13a und liefert 70 % Fragmentierungs- und 30 % Eliminierungsprodukte [12].

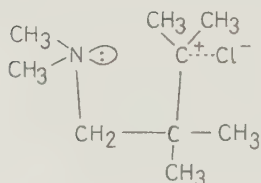


Etwas weniger ausgeprägt ist die Beschleunigung bei dem $\alpha,\alpha,\gamma,\gamma$ -tetramethylierten Derivat 14. Dieses reagiert 24 mal rascher als die homomorphe Verbindung 14a. Dabei tritt wiederum neben Fragmentierung nur Eliminierung zum Aminoolefin auf [13].

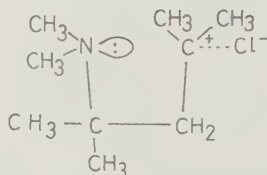


In beiden Fällen ist die beschleunigte Fragmentierung somit von einer beschleunigten Eliminierung begleitet. Beide Reaktionen sind unimolekular und werden durch das Stickstoffatom unterstützt. Hingegen tritt beim Aminochlorid 11 eine normale S_N1 -Reaktion über das Carbeniumion 12 ein, wobei der Stickstoff verzögernd wirkt (vgl. Schema 4).

Zür Deutung dieser beschleunigten Fragmentierungs-Eliminierungs-Reaktion wurden mehrere Mechanismen diskutiert (vgl. Diss. H. Guggisberg [13]), wobei der Reaktion über ein intramolekular solvatisiertes Carbeniumion gemäss 15 bzw. 16 den Vorzug gegeben wurde, da dieses Konzept die experimentellen Befunde am besten zu deuten vermag. Fragmentierung und Eliminierung wären somit konkurrierende Folgereaktionen dieser postulierten Zwischenstufe.

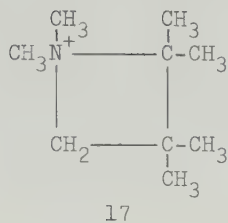


15



16

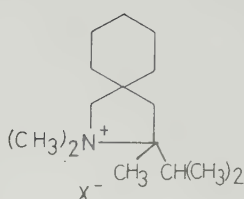
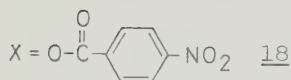
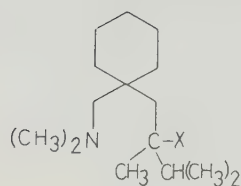
Die Höhe der Energiebarriere im Energieprofil (vgl. Figur 1, S. 9) genügt offensichtlich, um den Ringschluss zu unterdrücken, so dass nur Fragmentierung und Eliminierung eintreten. Die Energieschwelle wird verursacht einerseits durch die Winkelspannung im Azetidiniumion 17 und andererseits durch die Pitzerspannung, die sich aus den abstossenden Wechselwirkungen der vier ekliptischen Methylgruppen ergibt. In weniger gespannten Systemen sollte die Energieschwelle kleiner sein.



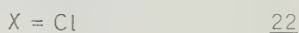
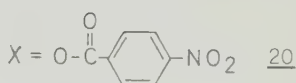
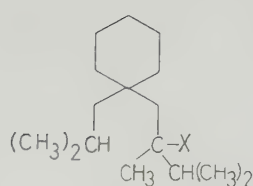
Die γ -Aminohalogenide 11, 13 und 14 zeigen also prinzipiell das gleiche Verhalten wie die δ -Aminohalogenide 3, 5 und 7, indem geminale Alkylsubstitution in β - oder γ -Stellung eine Umkehrung der Reaktivität gegenüber den Homomorphen bewirkt.

Zur Erklärung der beschleunigten Solvolyse der δ -Aminochloride 5 und 7 wurden in der Einleitung drei Mechanismen vorgeschlagen, nämlich die direkte intramolekulare nukleophile Substitution, der Ionenpaar-Mechanismus und die intramolekulare Solvatation. Auf Grund der damals vorliegenden Resultate konnte nicht zwischen diesen Alternativen unterschieden werden. Auch die in der Folge von C.A. Grob und K. Seckinger [14] untersuchten optisch aktiven δ -Aminoalkohol-Derivate 18a und 18b erbrachten nicht die erhoffte Entscheidung. Die Ergebnisse seien hier kurz zusammengefasst.

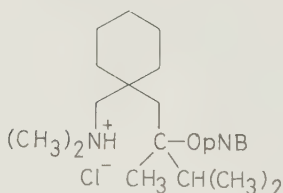
Bei der Solvolyse des p-Nitrobenzoates 18 in 80 % Äthanol stellt der Ringschluss zum Pyrrolidiniumsalz 19 die Hauptreaktion dar (Ausbeute 90 %). Die Reaktion ist gegenüber dem Homomorphen 20 um den Faktor 10,5 beschleunigt. Für die entsprechenden Chloride 21 und 22 wurde ein Verhältnis von $k/k_h=13,3$ gefunden.



19

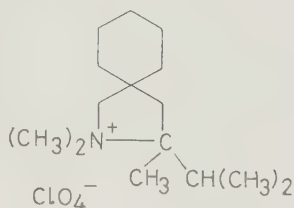


Das rechtsdrehende optisch aktive p-Nitrobenzoat 18a lieferte bei der Solvolyse in 80 % Aethanol das rechtsdrehende optisch aktive Pyrrolidiniumsalz 19a als Perchlorat in 31 % Ausbeute. Nach einer Halbwertszeit wird 18a mit unveränderter Drehung zurückerhalten. Bei der Solvolyse des linksdrehenden enantiomeren p-Nitrobenzoates 18b wurde nach 10 Halbwertszeiten das linksdrehende enantiomere Ringschlussprodukt 19b in 67 % Ausbeute isoliert.



a) $[M]_{25}^{589} = + 33,3^\circ$ 18a

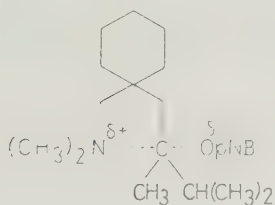
b) $[M]_{25}^{589} = - 32,9^\circ$ 18b



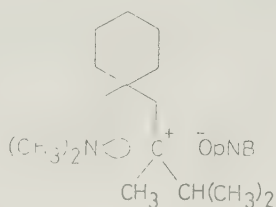
$[M]_{25}^{589} = + 25,9^\circ$ 19a

$[M]_{25}^{589} = - 25,3^\circ$ 19b

Aus der Tatsache, dass die optische Aktivität des zurückgewonnenen p-Nitrobenzoates 18a vollständig erhalten bleibt, muss geschlossen werden, dass kein frei drehbares Carbeniumion in reversibler Reaktion gebildet wird. Das Resultat kann sowohl mit einer anchimer unterstützten Cyclisierung gemäss 23 als auch mit der Bildung eines intramolekular solvatisierten Carbeniumions 24 oder eines Kontaktionenpaares erklärt werden. Die Ionenpaar-Rekombination bei 24 würde zu Konfigurationserhaltung im p-Nitrobenzoat führen, da die Rückseite des kationischen C-Atoms durch die intramolekulare Solvation gegen einen Angriff externer Nukleophile abgeschirmt ist.



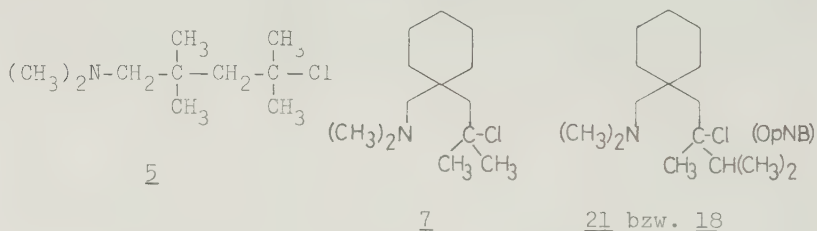
23



24

2. Problemstellung

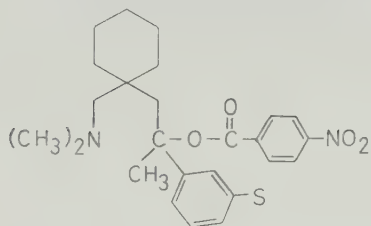
Wie in der Einleitung erwähnt, kann auf Grund des vorliegenden experimentellen Tatsachenmaterials nicht entschieden werden, ob die Solvolyse der δ -Aminoalkoholderivate 5, 7 und 18 bzw. 21 nach einem S_N2 -artigen Verdrängungsmechanismus am tertiären C-Atom oder nach dem Zweischritt-Mechanismus über ein intramolekular solvatisiertes Carbeniumion verläuft. Auch ein Ionenpaar-Mechanismus käme für die Erklärung der gefundenen Ergebnisse in Frage.



Die Uebergangszustände der drei vorgeschlagenen Mechanismen unterscheiden sich bezüglich der Ladung an C_α . Beim S_N2 -artigen Mechanismus tritt wenig positive Ladung auf. Beim Ionenpaar-Mechanismus und im Fall der intramolekularen Solvation hingegen, bei der das entstehende Carbeniumion durch das freie Elektronenpaar des Stickstoffs solvatisiert wird, sollte die gleiche positive Ladung wie im Homomorphen auftreten.

Die Hammett-Beziehung [15] [16] erlaubt die Ermittlung der Ladung im Uebergangszustand der Ionisation von arylsubstituierten Verbindungen. Es galt somit δ -Aminoalkoholderivate vom Typus 7 zu untersuchen, in welchen eine Methylgruppe durch einen Arylrest ersetzt ist. Daher wurden 5-Dimethylamino-2-phenyl-4,4-pentamethylen-pentyl-2-p-nitrobenzoat 26 und dessen m-Methyl-, m-Methoxy- und m-Fluoro-

Derivate, 25, 27 und 28, als Modelle gewählt.



S = CH₃ 25

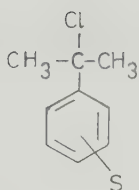
H 26

OCH₃ 27

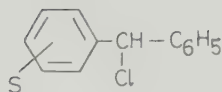
F 28

Die Hammett-Beziehung $\log k/k_0 = \rho \cdot \sigma$ beschreibt den Einfluss von meta- und para-Substituenten auf Reaktionen in der Seitenkette aromatischer Verbindungen, wobei k bzw. k_0 die RG-Konstante der substituierten bzw. unsubstituierten Verbindung, ρ die Reaktionskonstante der betreffenden Reaktion und σ die jeweilige Substituentenkonstante bedeuten. Wie schon Hammett festgestellt hat, versagt die Beziehung für Reaktionen, bei denen Carbeniumionen auftreten.

Von H.C. Brown [17] stammt eine modifizierte Hammett-Beziehung $\log k/k_0 = \rho \cdot \sigma^+$ mit neuen Substituentenkonstanten, die dann angewandt werden muss, wenn das kationische Reaktionszentrum mit dem Substituenten in direkte Konjugation treten kann. Die σ_p^+ - und σ_m^+ -Werte wurden von H.C. Brown und Mitarbeitern durch Solvolyse substituierter Cumylchloride 29 in 90 % Aceton bestimmt. Sie erhielten dabei für m-substituierte Cumylchloride 29 einen negativen ρ -Wert von -4,54 [17]. Die Aethanolyse von Benzhydrylchloriden 30 ergab einen ρ -Wert von -5,09 [16]. Negative Werte zwischen -4 und -5 sind somit für S_N1 -Reaktionen charakteristisch.



29

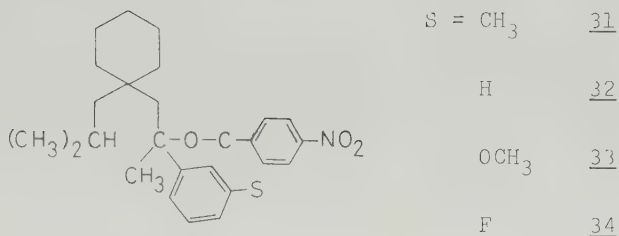


30

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Bestimmung der Reaktionskonstanten ρ der Solvolyse der vier Modellverbindungen 25, 26, 27 und 28. Da der ρ -Wert ein Mass für die Empfindlichkeit einer Reaktion auf Aenderungen der Elektronendichte am Reaktionsort darstellt und da sich die drei zu diskutierenden Alternativen im Ausmass der positiven Ladung im Uebergangszustand bzw. Zwischenprodukt unterscheiden, sollten Grösse und Vorzeichen von ρ einen Hinweis auf den Reaktionsmechanismus geben.

Verliefe der Ringschluss nach dem synchronen Verdrängungsmechanismus, so sollte ein ρ -Wert um Null erhalten werden, da im S_N2 -Uebergangszustand keine nennenswerte Ladung an C_α auftritt. Würde die Reaktion nach dem Ionenpaar-Mechanismus verlaufen, so müsste der ρ -Wert der Solvolyse der Aminoverbindungen stark negativ sein und der Bildung einer positiven Ladung auf dem tertiären C-Atom entsprechen. Er müsste ähnlich ausfallen wie der ρ -Wert der homomorphen Verbindungen 31, 32, 33 und 34 und von der Grössenordnung sein, wie er für die Solvolyse der Cumylchloride 29 gefunden wurde. Bei der Bildung eines intramolekular solvatisierten Carbeniumions sollte ein ähnlicher ρ -Wert erhalten werden.

Ferner sollten die RG-Konstanten der homomorphen Verbindungen gemessen werden, um den kinetischen Effekt der Aminogruppe bei den Verbindungen 25, 26, 27 und 28 zu bestimmen.



Es stellte sich daher die Aufgabe, die Modellverbindungen 25 bis 28 und 31 bis 34 zu synthetisieren und ihre RG-Konstanten und ρ -Werte in 80 % Äthanol zu ermitteln. Weiter sollten die bei der Solvolyse der vier Aminoverbindungen 25 bis 28 gebildeten Produkte im Hinblick auf das eventuelle Auftreten eines kationischen Zwischenproduktes genauer analysiert werden.

3. Synthesen der Aminoverbindungen

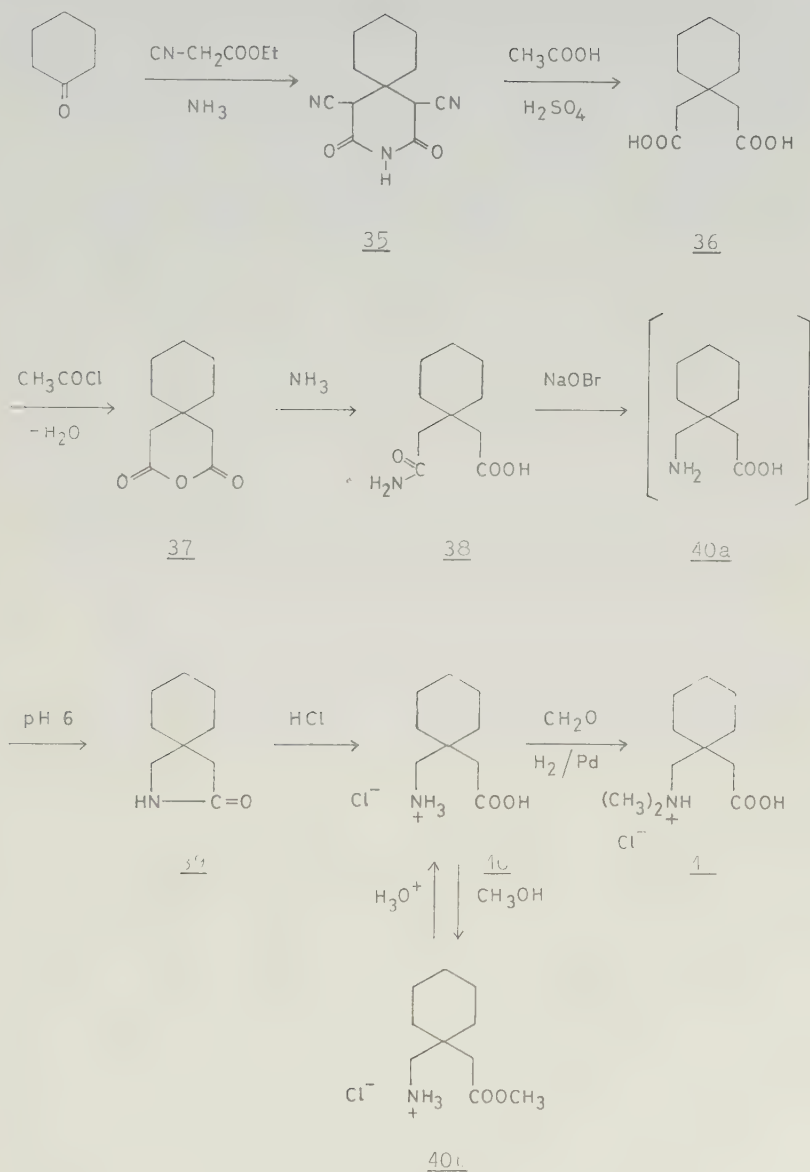
3.1. γ -Dimethylamino- α,β -pentamethylen-buttersäurehydrochlorid 41

Das Aminosäurehydrochlorid 41 wurde nach einem von K. Seckinger [6] ausgearbeiteten Verfahren hergestellt (Schema 5). Cyclohexanon wurde in einer Guareschi-Reaktion mit Cyanessigester in Gegenwart von Ammoniak zu α,α' -Dicyano- β,β -pentamethylen-glutarimid 35 umgesetzt, welches durch Hydrolyse mit Eisessig in 50 %iger Schwefelsäure die rohe β,β -Pentamethylenglutarsäure 36 in praktisch quantitativer Ausbeute lieferte. Mit überschüssigem Acetylchlorid ging letztere in 96 %iger Ausbeute in das Anhydrid 37 über, das mit Ammoniak in absolutem Benzol die Glutaramidosäure 38

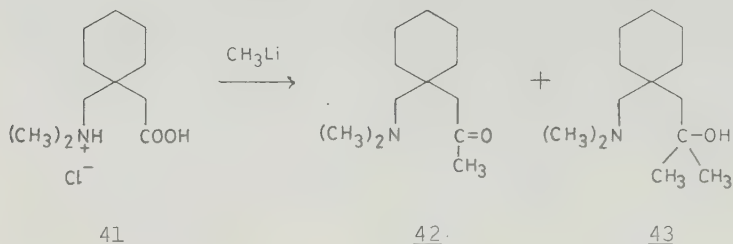
ergab. Beim Hofmann-Abbau dieser Säure zum Lactam 39 wurden die besten Ergebnisse erhalten, wenn die Cyclisierung der gebildeten γ -Aminosäure 40a zum Lactam 39 bei pH 6 durchgeführt wurde. Dieses wurde darauf mit konzentrierter Salzsäure zum Hydrochlorid der γ -Aminosäure 40 hydrolysiert. Interessanterweise wurde bei der Kristallisation der rohen γ -Aminosäure 40 aus Methanol/Aether der Methylester 40b des Aminosäurehydrochlorids erhalten, was für eine intramolekulare Säurekatalyse spricht. (K. Seckinger führte die Kristallisation aus Aethanol/Aether ohne Veresterung durch). Durch Kochen mit konz. Salzsäure konnte die Säure in 88 %iger Ausbeute zurückgewonnen werden. In den weiteren Ansätzen wurde die rohe Säure 40 daher aus Wasser/Aceton kristallisiert.

Nach der Vorschrift von K. Seckinger wird die γ -Dimethylamino- β,β -pentamethylen-buttersäure 41 durch reduktive Methylierung der Aminosäure 40 mit Formalin und Wasserstoff (5 Atm. Druck im Parr-Apparat) bei pH 3 in Gegenwart von 10 % Palladium auf Aktivkohle in 80 % Ausbeute erhalten. Allerdings muss man nach seinen Angaben gleichviel Katalysator wie Aminosäure 40 verwenden. Bei grösseren Ansätzen wurde deshalb versucht, die Katalysatormenge zu reduzieren. Tatsächlich gelang die Dimethylierung mit nur einem Fünftel der Menge an Palladium-Kohle und bei 100 Atm. in 78 % Ausbeute.

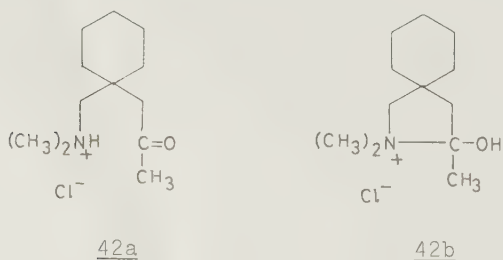
Schema 5



3.2. 5-Dimethylamino-4,4-pentamethylen-pentan-2-on 42



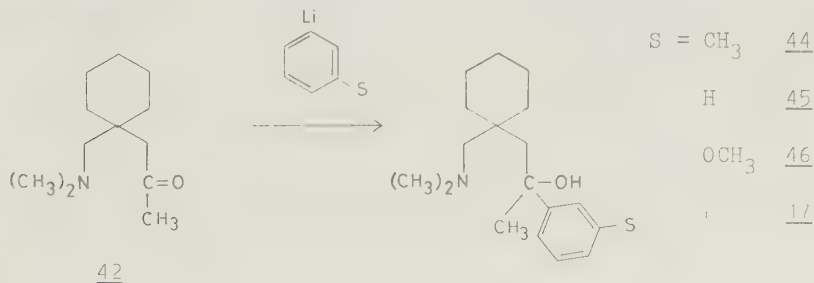
Das Aminoketon 42 wurde ebenfalls nach den Angaben von K. Seckinger [14] durch Umsetzung der Dimethylamino-säure 41 mit Methyllithium in Aether hergestellt. Dabei entstand der tertiäre Alkohol 43, welcher bereits von K. Seckinger erhalten worden war, als Nebenprodukt in ca. 10 % Ausbeute. Die Abtrennung vom tiefersiedenden Keton 42 gelang durch fraktionierte Destillation. Das Amino-keton 42 muss unter Stickstoff, in der Kälte und im Dunkeln aufbewahrt werden, sonst nimmt es nach wenigen Stunden eine gelbe Farbe an.



Versetzt man eine ätherische Lösung des Aminoketons 42 mit HCl in absolutem Aether, so erhält man nicht das erwartete Hydrochlorid 42a, sondern das quartäre Salz 42b. Die Protonierung findet somit am Carbonyl-Sauerstoff unter Bildung des cyclischen Salzes 42b statt und nicht am Stickstoff der Dimethylamino-Gruppe, wie durch folgende Angaben belegt wird. Das IR.-Spektrum zeigt keine Carbonylabsorption mehr bei 1715 cm^{-1} , dafür aber eine schwache OH-Bande bei 3160 cm^{-1} . Das NMR.-Spektrum weist bei 10-11 ppm ein zusätzliches breites Signal (1H) auf, das bei D_2O -Zugabe verschwindet und der OH-Gruppe zugeordnet werden kann. Ferner ist das Signal der Methylgruppe am Carbonyl-C-Atom des Ketons 42 bei 2,02 ppm im Spektrum des Ringschlussproduktes nach höherem Feld verschoben ($\delta = 1,5\text{ ppm}$). Eine eingehendere Diskussion dieses Befundes erfolgt im Kapitel 5. Mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung wird das Salz 42b in das Aminoketon 42 zurückverwandelt.

3. 5-Dimethylamino-2-aryl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ole

3.1. 5-Dimethylamino-2-phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol



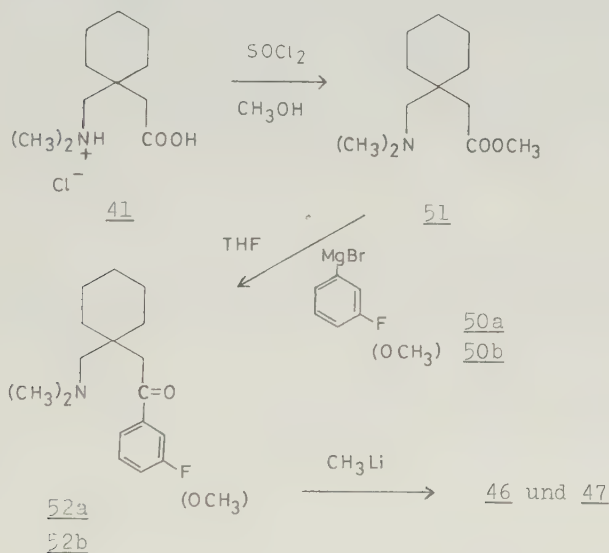
5-Dimethylamino-2-phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 45 und dessen m-Methylderivat 44 wurden nach den Vorschriften von K. Seckinger [14] durch Reaktion des Aminoketons 42 mit Phenyl- bzw. Tollyllithium in Aether erhalten. Dabei konnten die Ausbeuten auf 70 % (S = CH₃) bzw. 76 % (S = H) gesteigert werden.

5-Dimethylamino-2-(m-methoxy-)phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 46 und dessen m-Fluorderivat 47 wurden von K. Seckinger [14] durch Umsetzung des Aminoketons 42 mit m-Methoxy- bzw. m-Fluor-phenyllithium 48 bzw. 49 in absolutem Tetrahydrofuran in schlechter Ausbeute erhalten. Die Lithiumverbindungen erhielt er aus den entsprechenden Halogeniden (m-Bromanisol bzw. m-Fluorbrombenzol) und metallischem Lithium in THF. Bei der Wiederholung dieses Verfahrens wurde praktisch keine Umsetzung zum Fluoralkohol 47 beobachtet. Dafür scheint die grosse Reaktionsfähigkeit des Tetrahydrofurans gegenüber lithiumorganischen Verbindungen [18] verantwortlich zu sein. Daher wurde die Umsetzung wie bei den homomorphen Verbindungen (siehe Kapitel 4) mit m-Fluorphenylmagnesiumbromid und m-Methoxyphenylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran versucht. Doch wurde auch unter drastischeren Bedingungen keine Alkoholbildung beobachtet und das Aminoketon 42 nahezu unverändert zurückgewonnen. Versucht man die Lithium-Verbindung aus m-Fluorbrombenzol in absolutem Aether herzustellen, so tritt infolge Verharzung nur eine Dunkelfärbung der Reaktionslösung ein. Die metallorganische Verbindung ist somit nicht aus dem Arylhalogenid und Lithium in Aether herstellbar.

Auch der folgende Weg führte nicht zum Ziel (Schema 7): Es war geplant, die Grignard-Verbindungen 50a bzw. 50b von m-Fluorbrombenzol bzw. m-Bromanisol mit dem Aminosäureester 51 umzusetzen und die Reaktion auf der Stufe der Ketone 52a und 52b aufzuhalten. Die weitere Umsetzung dieser Ketone mit

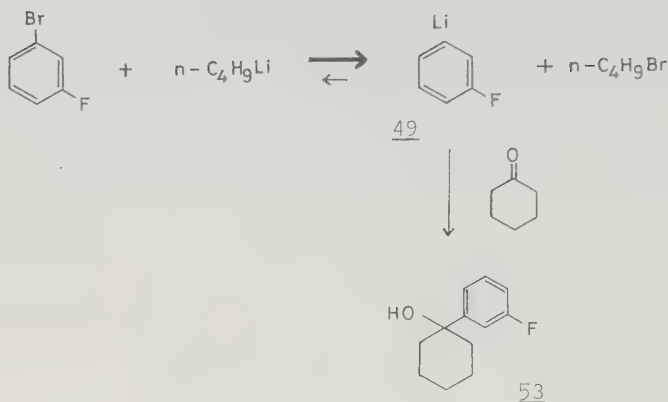
Methylolithium zu den entsprechenden Alkoholen 46 und 47 sollte auf keine Schwierigkeiten stossen. Der Plan scheiterte jedoch bereits an der Reaktion des Esters 51 mit der Grignardverbindung 50a.

Schema 7



Die Synthese der gewünschten Alkohole 46 und 47 gelang schliesslich, nachdem die lithium-organischen Verbindungen 48 und 49 durch Lithiumaustausch nach Wittig und Gilman [19] [20] hergestellt wurden.

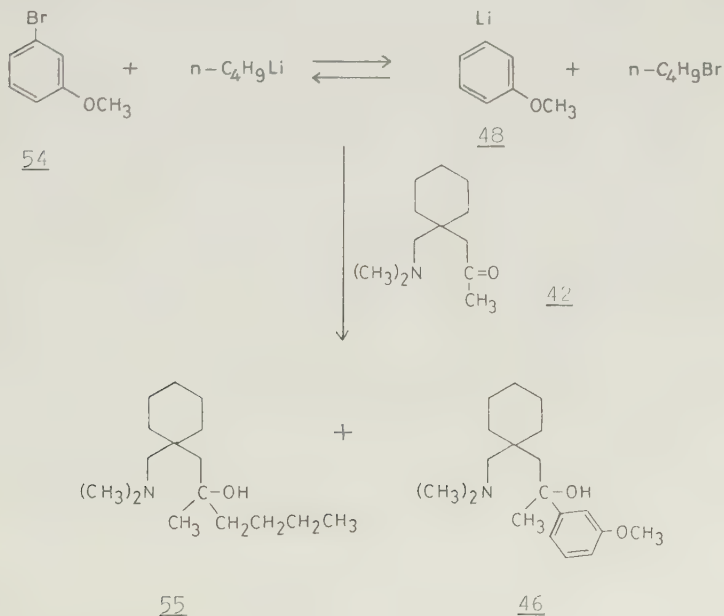
Schema 8



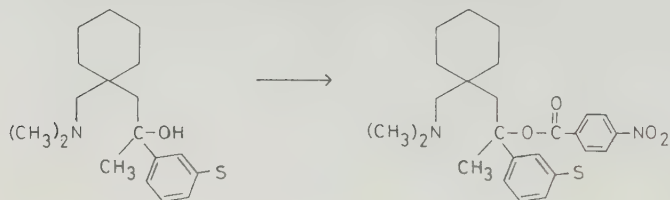
1,2 Moläquivalente m-Fluorbrombenzol wurden zunächst mit einem Moläquivalent n-Butyllithium in Aether bei -45° C umgesetzt (der Gehalt der käuflichen n-Butyllithium-Lösung in Hexan wurde titrimetrisch bestimmt, siehe experimenteller Teil) und das gebildete m-Fluorphenyllithium durch Umsatz mit Cyclohexanon zum in der Literatur noch nicht beschriebenen 1-(m-Fluorphenyl-)cyclohexanol 53 nachgewiesen (Schema 8). Dieses konnte nach der Destillation in einer Ausbeute von 84 % isoliert werden. In gleicher Weise hergestellte Lösungen von m-Fluorphenyllithium und m-Methoxyphenyllithium wurden mit dem Aminoketon 42 umgesetzt, wobei 5-Dimethylamino-2-(m-fluor)phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 47 sowie 5-Dimethylamino-2-(m-methoxy-)phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 46 in 74 % bzw. 56 % entstanden. Das zur Herstellung des m-Methoxyphenyllithiums benötigte m-Bromanisol 54 war im Handel nicht erhältlich und wurde durch Verätherung von käuflichem m-Bromphenol mit Dimethylsulfat [21] in 85 %iger Ausbeute hergestellt.

Bei der obigen Umsetzung von m-Methoxyphenyllithium mit dem Aminoketon 42 konnte 1-Dimethylamino-2,2-pentamethylen-4-methyl-octan-4-ol 55 als Nebenprodukt isoliert werden. Dieser Alkohol entsteht durch Reaktion von n-Butyllithium, das im Gleichgewicht vorliegt, mit dem Aminoketon 42 und kann durch fraktionierte Destillation vom Alkohol 46 abgetrennt werden. Aus der Bildung von ungefähr gleichen Teilen des Alkohols 55 und des Methoxy-Alkohols 46 kann geschlossen werden, dass in dem im Schema 9 formulierten Gleichgewicht ungefähr gleich viel Butyllithium und m-Methoxyphenyllithium vorliegen. Beim m-Fluorbrombenzol hingegen ist das m-Fluorphenyllithium 49 wegen des negativen induktiven Effektes des Fluors stärker im Gleichgewicht vertreten (Schema 8).

Schema 9



3.4. p-Nitrobenzoate der m-substituierten 5-Dimethylamino-
2-aryl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ole



S = CH₃ 44

H 45

OCH₃ 46

F 47

S = CH₃ 25

H 26

OCH₃ 27

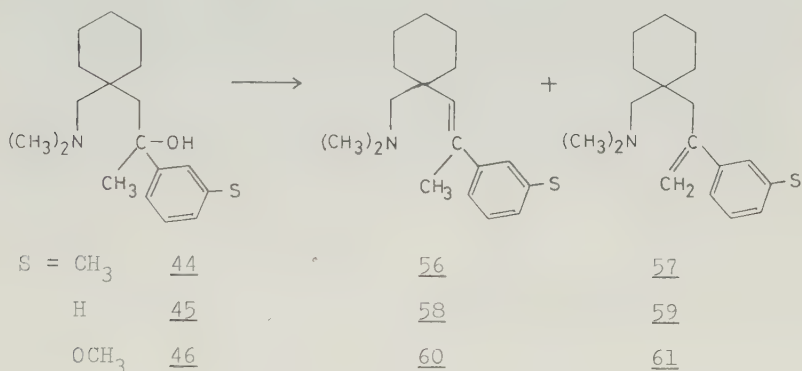
F 28

Versuche zur Veresterung des Aminoalkohols 45 mit p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin schlugen fehl. Statt des Esters 26 wurde hauptsächlich Ausgangsmaterial erhalten. Daher wurde der Aminoalkohol 45 mit metallischem Kalium in Aether zum Kaliumsalz umgesetzt und dieses mit p-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht. Die Ausbeute an reinem p-Nitrobenzoat, das als p-Toluolsulfonat-Salz 26b isoliert wurde, betrug ca. 44 %. Ferner wurde mit n-Butyllithium der Aminoalkohol 45 in das Lithiumalkoholat übergeführt und dieses mit p-Nitrobenzoylchlorid zum Ester 26 umgesetzt. Dieses Verfahren [22] ergab ein reines Produkt in besserer Ausbeute (66 %). Das gebildete p-Nitrobenzoat wurde als Hydrochlorid isoliert und gereinigt.

Die p-Nitrobenzoate 25, 27 und 28 der übrigen drei Alkohole (S = CH₃, OCH₃ und F) konnten ebenfalls als Hydrochloride auf die oben beschriebene Weise in guter Ausbeute gewonnen werden.

1.5. 5-Dimethylamino-2-aryl-4,4-pentamethylen-pent-2-ene
und -pent-1-ene

Um die bei den präparativen Solvolysen zu erwartenden Produkte zu identifizieren (siehe Kapitel 7), war es notwendig, die Amino-Olefine 56 bis 61 zu synthetisieren:



Das Olefin 58 war bereits von K. Seckinger bei der Umsetzung von 5-Dimethylamino-2-phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 45 mit Chlorwasserstoff in Aether als Hydrochlorid erhalten worden. In der Folge gelang es, die entsprechenden Amino-Olefine 56 bis 61 in gleicher Weise durch Wasserabspaltung aus den Aminoalkoholen 44, 45 und 46 mit HCl in absolutem Aether als Hydrochloride zu erhalten. Die gaschromatographische Untersuchung der Produkte ergab, dass jeweils die Δ^2 - und Δ^1 -Olefine mit mittelständiger bzw. endständiger Doppelbindung gebildet wurden. Die Zuordnung erfolgte auf Grund der NMR.-Spektren, die sich in den olefinischen Protonen unterscheiden.

Die Anteile der beiden Olefine betrugen:

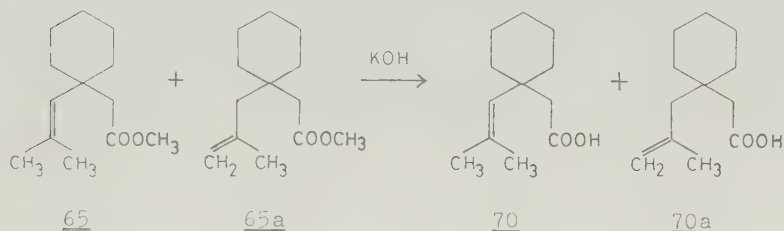
	Δ^2 -Olefin	Δ^1 -Olefin
S = CH ₃	25 % <u>56</u>	75 % <u>57</u>
H	38 % <u>58</u>	62 % <u>59</u>
OCH ₃	66 % <u>60</u>	34 % <u>61</u>

Die verschiedenen Anteile der Δ^2 - und Δ^1 -Olefine können durch die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen bei der Behandlung der Alkohole mit gasförmigem Chlorwasserstoff erklärt werden und je nach der Stärke und Dauer des eingeleiteten HCl-Stromes kinetisch oder thermodynamisch bedingt sein.

4. Synthesen der homomorphen Verbindungen

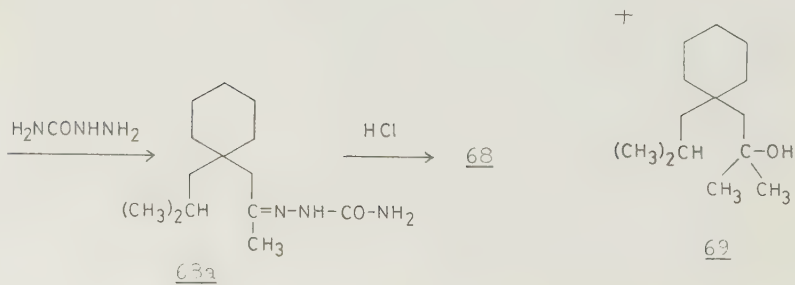
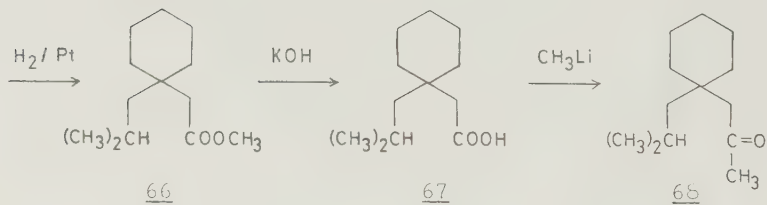
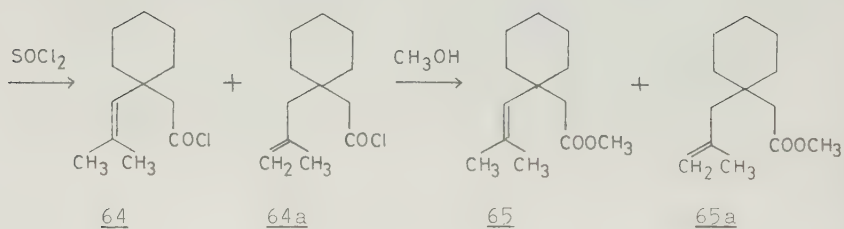
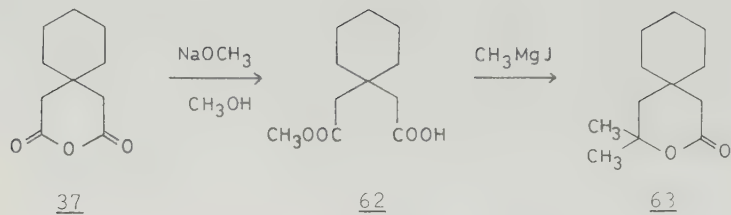
Das als Ausgangsmaterial benötigte 6-Methyl-4,4-pentamethylen-heptan-2-on 68 wurde nach Vorschriften von K. Seckinger [6] [14] hergestellt (vgl. Schema 10). Das in der Synthese der Aminoverbindungen als Zwischenprodukt auftretende Anhydrid 37 ergab bei der Methanolyse den β,β -Pentamethylen-glutarsäuremonomethylester 62, der durch Grignard-Reaktion mit Methylmagnesiumjodid in das 6-Ring-Lacton 63 übergeführt wurde. Dieses ergab mit Thionylchlorid in absolutem Benzol die isomeren Säurechloride 64 und 64a, welche mit Methanol in den 5-Methyl-3,3-pentamethylen-hex-4-ensäuremethylester 65 bzw. dessen Δ^5 -Isomeren 65a umgewandelt wurden. K. Seckinger hydrierte die beiden ungesättigten Ester 65 und 65a zum 5-Methyl-3,3-pentamethylen-hexan-säuremethylester 66 mit Platinoxid in Eisessig. Bei grösseren

Ansätzen wurde versucht, das wesentlich billigere Raney-Nickel einzusetzen. Bei Normaldruck wurde nur das endständige Olefin 65a hydriert, nicht aber das mittelständige 65, wie die gaschromatographische Untersuchung (10 % Carbowax 20 M bei 145°) ergab. Versuche bei Zimmertemperatur und 30 Atm. und bei 70° bei 100 Atm. während 24 Std. führten zum gleichen Ergebnis.



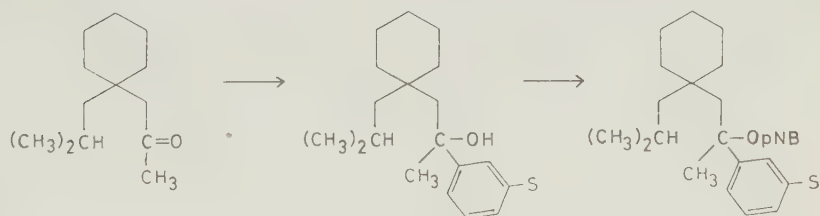
Die entsprechenden ungesättigten Säuren 70 und 70a, welche als Kaliumsalze der Hydrierung mit Raney-Nickel (30 Atm. H_2 , 24 Std. bei 80°) unterworfen wurden, konnten unter diesen Bedingungen ebenfalls nicht hydriert werden. Schliesslich gelang es, die Hydrierung der Ester 65 und 65a in befriedigender Weise mit der Hälfte der von Seckinger angegebenen PtO_2 -Menge auszuführen. Der erhaltene gesättigte Ester 66 wurde mit Kalilauge zur 5-Methyl-3,3-pentamethylen-hexansäure 67 verseift und mit Methylolithium in Aether zum 6-Methyl-4,4-pentamethylen-heptan-2-on 68 umgesetzt. Die gaschromatographische Untersuchung (4 % SE 30/120°) des Rohproduktes ergab, dass ein Gemisch aus Keton 68 und tertiärem Alkohol 69 im Verhältnis 3,4 : 1 vorlag. Der Alkohol 69, der als Nebenprodukt entsteht (vgl. entsprechende Amino-Verbindung 43), konnte nicht vollständig durch Destillation vom Keton 68 abgetrennt werden. Deshalb musste eine Reini-

Schema 10



gung über das Semicarbazon 68a vorgenommen werden.

Die homomorphen Alkohole 2-Phenyl-6-methyl-4,4-pentamethylen-heptan-2-ol 72 und dessen m-Methylderivat 71 wurden nach den Vorschriften von K. Seckinger [14] durch Umsetzung des Ketons 68 mit der Lithiumverbindung aus Brombenzol bzw. m-Bromtoluol in Aether hergestellt und in wesentlich höherer Ausbeute erhalten. Dabei wurden jeweils 10 Mol-äquivalente der metallorganischen Verbindung anstatt 8 wie bisher eingesetzt. Erfolglos waren die Versuche, m-Bromanisol und m-Fluorbrombenzol mit Lithium in Aether zu den entsprechenden lithiumorganischen Verbindungen umzusetzen; die m-methoxy- und m-fluoro-substituierten Alkohole 73 und 74 wurden über die Magnesium-Verbindungen aus m-Bromanisol bzw. m-Fluorbrombenzol in Tetrahydrofuran hergestellt (die entsprechenden Aminoalkohole 46 und 47 konnten auf diese Weise nicht erhalten werden).



68

S = CH₃ 71

31

H 72

32

OCH₃ 73

33

F 74

34

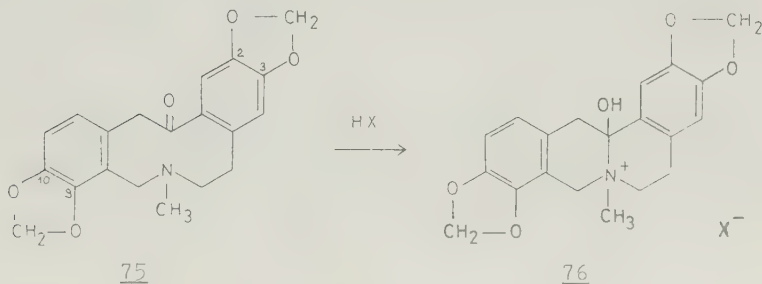
Die Herstellung der p-Nitrobenzoate der obigen Alkohole erwies sich als sehr schwierig. So erhielt R. Bielmann [23] nach der Kalium-Methode die p-Nitrobenzoate der Alkohole 72 und 74 in analysenreiner Form, jedoch konnten die Analysenwerte von 74 nicht reproduziert werden. Mit den andern Verbindungen waren Veresterungsversuche sowohl mit der Kalium- und der Natriumhydrid- als auch mit der Pyridin-Methode erfolglos. Auf Grund der IR.-Spektren der Rohprodukte waren wohl die p-Nitrobenzoate entstanden, doch konnten sie nicht rein isoliert werden. Die Versuche von R. Bielmann werden im experimentellen Teil kurz zusammengefasst.

Die Herstellung der p-Nitrobenzoate 31 bis 34 der homomorphen Alkohole gelang jedoch durch Umsetzung der entsprechenden Alkohole mit n-Butyllithium und darauffolgende Veresterung mit p-Nitrobenzoylchlorid ^{*)}. Bei der Lithium-Methode verläuft die Alkoholatbildung unter wesentlich schonenderen Bedingungen als bei der Umsetzung mit metallischem Kalium, das mit der Fluorgruppe Nebenreaktionen eingehen kann. Die p-Nitrobenzoate 32 und 34 konnten leicht analysenrein erhalten werden, nicht aber 31 und 33, die nur als rohe Oele isoliert wurden. Chromatographie an Kieselgel wie an Alox führte zu Olefinen, ebenso die Destillation im Kugelrohr. Einzig Ausfrieren aus Pentan führte zu einer Anreicherung der Ester 31 und 33, die für die kinetischen Versuche rein genug waren.

*) Die Ausführung dieser Versuche geschah in verdankenswerterweise durch Herrn Dr. M. Geisel; ebenso sei für die Ueberlassung der kinetischen Messergebnisse bestens gedankt.

5. Stickstoff-Carbonyl-Wechselwirkungen

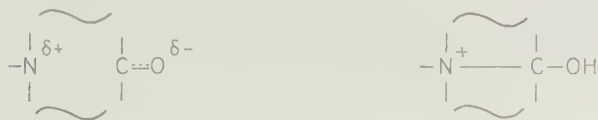
Schon 1920 wurde von Gadamer [24] die transannuläre Wechselwirkung eines tertiärenamins mit einer Carbonylfunktion festgestellt und zwar in der Salzform des zehngliedrigen Ringes der Alkaloide Protopin 75, Cryptopin 75a und Allocryptopin 75b. Dabei geht der Zehnering in zwei sechsgliedrige Ringe mit quartärem Stickstoff über (76 bzw. 76a, 76b).



75a 2,3-Di-CH₃O anstelle von 2,3-OCH₂O- 76a

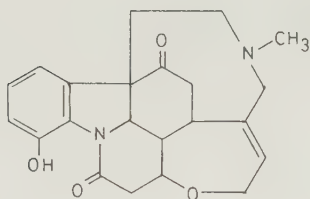
75b 9,10-Di-CH₃O anstelle von 9,10-OCH₂O- 76b

Um die verminderte Carbonyl-Reaktivität und den geschwächten basischen Charakter der -NCH₃-Gruppe in Protopin und Cryptopin zu erklären, schlug Robinson [25] eine elektrostatische Wechselwirkung zwischen dem Stickstoff und der Carbonylgruppe gemäss 77 vor.

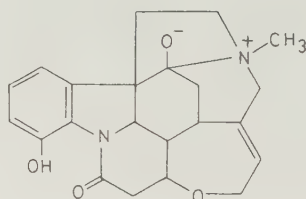


Das Ausmass der transannularen Wechselwirkung und die Bildung der konjugaten Säure 77a konnten erst in den 50er Jahren durch die dafür notwendigen physikalischen Hilfsmittel, wie Infrarot-Spektroskopie, genauer und quantitativ untersucht werden.

In der Zwischenzeit beobachteten Huisgen, Wieland und Eder [26] bei der 9-Ring-Struktur des Alkaloids Vomycin 78 ebenfalls das Fehlen von normalen Keton-Reaktionen sowie eine verminderte Reaktionsfähigkeit des Stickstoffs gegenüber Methyljodid.

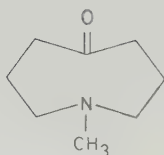


78

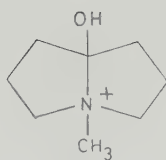


78a

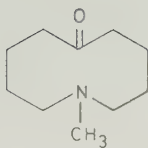
Die Carbonyl-IR-Absorption des Protopins 75 und des Cryptopins 75a liegt tiefer als bei normalen Ketonbanden, was von Robinson [27] als Beweis für eine transannulare Stickstoff-Carbonyl-Wechselwirkung angesehen wurde. Die Perchlorate der beiden Alkaloide zeigen im IR keine Carbonylabsorption, dafür aber eine zusätzliche OH-Schwingung. Die Salze liegen also, wie ursprünglich von Gadamer postuliert, in der cyclischen Form 76 bzw. 76a vor.



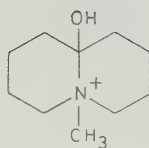
79



X^- 79a



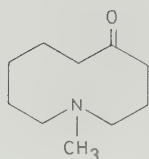
80



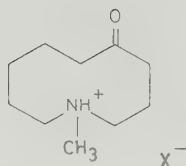
X^- 80a

Von N.J. Leonard und Mitarbeitern [28] wurde eine systematische Untersuchung einer Serie strukturell einfacher cyclischer Aminoketone vorgenommen. So weist das 1-Methyl-1-azacyclooctan-5-on 79 eine anormal tiefe Carbonylfrequenz (ca. 1680 cm^{-1}) auf, was auf eine transannulare Wechselwirkung zwischen Stickstoff und Carbonylgruppe in der freien Base hinweist. In der Salzform (z.B. Perchlorat) 79a liegt eine volle transannulare Bindung zwischen N und dem Carbonyl-C vor, wie die Abwesenheit einer Carbonylabsorption und das Vorliegen einer OH-Schwingung bei 3380 cm^{-1} zeigen. Den gleichen Befund ergibt das 10-Ring-Aminoketon 80. Die IR-Carbonylabsorption liegt bei 1694 cm^{-1} , das Perchlorat liegt vollständig in der Form 80a vor.

Interessanterweise zeigen die Salze des 1-Methyl-1-azacyclodecan-5-ons 81 eine normale Carbonylabsorption, weil im Zehnering die transannulare Wechselwirkung zwischen den gegenüberliegenden 1,6-Positionen (zwei 6-Ringe) gegenüber den 1,5-Positionen (5- und 7-Ring) aus sterischen Gründen bevorzugt ist.



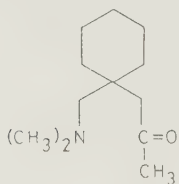
81



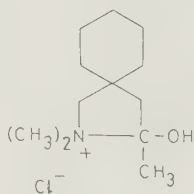
81a

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei 8-, 9- und 10-Ringen dann eine transannuläre Wechselwirkung eintritt, wenn dabei 5- oder 6-Ringe gebildet werden können.

Unseres Wissens stellt die im Salz 42b des 5-Dimethylamino-4,4-pentamethylen-pentan-2-ons 42 beobachtete N-Carbonyl-Wechselwirkung den ersten solchen Fall in einem offenkettigen System dar. Sie wird hier ermöglicht durch die von der Pentamethylenbrücke begünstigte Konformation 42. Diese und ähnliche Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen werden von R. Schwob [29] in diesem Laboratorium genauer untersucht.



42



42a

6. Kinetische Messungen

Die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten (RGK) der Solvolyse der m-substituierten 5-Dimethylamino-2-aryl-4,4-pentamethylen-pentyl-2-p-nitrobenzoate 25 bis 28 und der homomorphen 2-Aryl-6-methyl-4,4-pentamethylen-heptyl-2-p-nitrobenzoate 31 bis 34 wurden in 80 Vol. % Äthanol auf konduktometrischem Weg bestimmt [30]. Durch Variation der Basenkonzentration konnte nachgewiesen werden, dass die beobachtete Leitfähigkeitsänderung dem allgemeinen Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung $-d[\text{Edukt}]/dt = k \cdot [\text{Edukt}]$ gehorcht. Die RG-Konstanten erster Ordnung wurden bei drei Temperaturen gemessen.

Mit Hilfe der Arrhenius-Gleichung $k = A \cdot e^{-\Delta E^*/RT}$ wurde nach der Gauss'schen Methode der kleinsten Quadrate die Aktivierungsenergie ΔE^* und der Stossfaktor A bestimmt.

Die Aktivierungsentropie ΔS^* wurde nach einer Formel von A. Streitwieser [31] berechnet.

$$\Delta S^* = R \cdot \ln(hA/ek_B T) \quad (h = \text{Plancksche Konstante})$$
$$(k_B = \text{Boltzmann-Konstante})$$

Die Aktivierungsenthalpie ΔH^* und die freie Aktivierungsenergie ΔG^* wurden nach den Gleichungen

$$\Delta H^* = \Delta E^* - R \cdot T \quad (R = \text{Gaskonstante})$$
$$\Delta G^* = \Delta H^* - T \cdot \Delta S^*$$

ermittelt. Die Aktivierungsparameter sind auf 50° C bezogen.

Die Auswertung der Leitfähigkeits-Zeit-Kurven der ersten drei Halbwertszeiten [32] der Solvolyse erfolgte mit einem Computer nach der Methode der linearen Regression, ebenfalls die Bestimmung der Aktivierungsparameter [33].

Die angegebenen RG-Konstanten sind Mittelwerte aus mindestens drei Messungen.

Die RGK-Werte und die Aktivierungsparameter sind in den Tabellen 2 bis 11 zusammengestellt.

Tabelle 2

RG-Konstanten erster Ordnung der Aminoverbindungen 25 - 28 in 80 Vol. % Äthanol, $c = 10^{-3}$ M, mit 4 Moläquivalenten Triäthylamin

Verbindung	Temp.	RG-Konstante (s^{-1})	k / k_0
CH ₃ <u>25</u>	40,90	$4,12 \cdot 10^{-2}$ *)	20,0
	30,00	$4,96 \pm 0,04 \cdot 10^{-3}$	
	20,00	$1,54 \pm 0,01 \cdot 10^{-3}$	
	10,00	$4,38 \pm 0,03 \cdot 10^{-4}$	
H <u>26</u>	40,90	$3,24 \cdot 10^{-2}$ *)	30,0
	30,00	$4,06 \pm 0,02 \cdot 10^{-3}$	
	20,00	$1,25 \pm 0,01 \cdot 10^{-3}$	
	10,00	$3,71 \pm 0,03 \cdot 10^{-4}$	
OCH ₃ <u>27</u>	40,90	$2,20 \cdot 10^{-2}$ *)	40,0
	30,00	$2,51 \pm 0,03 \cdot 10^{-3}$	
	20,00	$7,35 \pm 0,04 \cdot 10^{-4}$	
	10,00	$1,12 \pm 0,02 \cdot 10^{-4}$	
F <u>28</u>	40,90	$3,61 \cdot 10^{-3}$ *)	100
	30,00	$1,01 \pm 0,01 \cdot 10^{-3}$	
	20,00	$2,67 \pm 0,02 \cdot 10^{-4}$	
	10,00	$6,81 \pm 0,07 \cdot 10^{-5}$	

*) extrapolierte Werte

a) mit 8 Moläquivalenten Triäthylamin

Tabelle 3

RG-Konstanten erster Ordnung der Verbindungen 31 - 34
in 80 Vol. % Aethanol, $c = 10^{-3}$ M, mit 4 Moläquivalenten
Triäthylamin

Verbindung	Temp.	RG-Konstante (s^{-1})
H_2 <u>31</u>	49,90	$1,65 \cdot 10^{-3}$ **)
H <u>32</u>	49,90	$7,94 \cdot 10^{-4}$ **)
		$8,34 \cdot 10^{-4}$ *)
	60,00	$2,43 \cdot 10^{-3}$
		$2,46 \cdot 10^{-3}$ a)
	50,00	$8,35 \pm 0,11 \cdot 10^{-4}$
	40,00	$2,63 \pm 0,03 \cdot 10^{-4}$
	30,00	$7,20 \pm 0,06 \cdot 10^{-5}$
OCH_3 <u>33</u>	49,90	$5,08 \cdot 10^{-4}$ **)
F <u>34</u>	49,90	$2,47 \cdot 10^{-5}$ **)
		$2,43 \cdot 10^{-5}$ **) b)
		$2,25 \cdot 10^{-5}$ *)
	70,00	$2,96 \pm 0,02 \cdot 10^{-4}$
	60,00	$8,31 \pm 0,11 \cdot 10^{-5}$
	50,00	$2,30 \pm 0,03 \cdot 10^{-5}$

*) extrapolierte bzw. intrapolierte Werte

**) Werte Bericht Dr. M. Geisel [34]

a) mit 9 Moläquivalenten Triäthylamin

b) mit 2 Moläquivalenten Triäthylamin

Tabelle 4

Vergleich der RGK der Aminoverbindungen 25 bis 28 bei 30°, 20° und 10° und Vergleich der RGK der homomorphen Verbindungen 31 bis 34 bei 49,90°

Verbindung	$k_{\text{rel.}}^{\text{Amin}}$	$k_{\text{rel.}}^{\text{Amin}}$	$k_{\text{rel.}}^{\text{Amin}}$	$k_{\text{rel.}}^{\text{homomorph}}$
S	10,00°	20,00°	30,00°	49,90°
CH ₃	1,18	1,24	1,22	2,08
H	1,00	1,00	1,00	1,00
OCH ₃	0,57	0,59	0,628	0,64
F	0,185	0,214	0,223	0,0312

Tabelle 5

Temperaturabhängigkeit des Verhältnisses $k_{\text{Amin}} / k_{\text{homomorph}}$

Verbindung	Temp. °C	k / k_h
S		
H <u>26/32</u>	50°	39
	40°	45
	30°	56

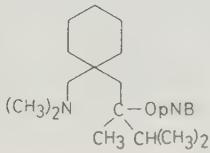
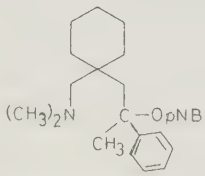
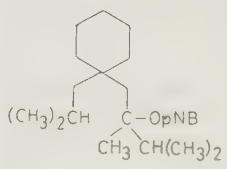
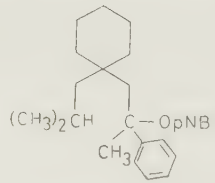
Tabelle 6

Aktivierungsparameter der Solvolysen der Aminoverbindungen und der homomorphen Verbindungen in 80 Vol.-% Äthanol bei 50°

Substituent S	$\Delta E^\ddagger$ kcal/Mol	$\Delta S^\ddagger$ cal/ Mol·Grad	$\Delta H^\ddagger$ kcal/Mol	$\Delta G^\ddagger$ kcal/Mol
<u>Amino- verbindungen</u>				
CH ₃ <u>25</u>	20,69	- 2,94	20,05	21,00
H <u>26</u>	20,38 ^e	- 4,38	19,74	21,16
OCH ₃ <u>27</u>	21,21	- 2,59	20,57	21,40
F <u>28</u>	21,97	- 2,10	21,33	22,00
<u>Homomorphe Verbindungen</u>				
H <u>32</u>	23,85	- 0,91	23,21	23,50
F <u>34</u>	28,10	+ 5,07	27,46	25,82

Tabelle 7

Vergleich der RG-Konstanten, k/k_h - und $k_{rel.}$ -Werte der Verbindungen 18, 20, 26 und 32 bei 50°

Verbindung	RGK (sek ⁻¹)	k/k_h	$k_{rel.}$
 <u>18</u>	$2,74 \cdot 10^{-5}$ [14]	14,5	1,0
 <u>26</u>	$3,27 \cdot 10^{-2} *$	31,2	1175
 <u>20</u>	$2,87 \cdot 10^{-6} *$ [14]		1,0
 <u>32</u>	$8,35 \cdot 10^{-4}$		112

*) extrapolierte Wert

Tabelle 8

Vergleich der RG-Konstanten, k/k_h - und $k_{rel.}$ -Werte der Verbindungen 3, 3a, 5, 5a, 7, 7a, 21 und 22 bei 30°

Verbindung	RKG (sek ⁻¹)	k/k_h	$k_{rel.}$
$(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{CH_3}{ }}{C}}-Cl$ <u>3</u>	$2,07 \cdot 10^{-5}$ [35]	0,89	1,0
$(CH_3)_2N-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{CH_3}{ }}{C}}-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{CH_3}{ }}{C}}-Cl$ <u>5</u>	$3,72 \cdot 10^{-3}$ [35]	7,19	180
 R = CH₃ <u>7</u> R = CH(CH₃)₂ <u>21</u>	$9,07 \cdot 10^{-2*})$ [6]	69,8	4381
	$3,09 \cdot 10^{-4*})$ [14]	13,5	14,9
$(CH_3)_2CH-CH_2-CH_2-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{CH_3}{ }}{C}}-Cl$ <u>3a</u>	$2,32 \cdot 10^{-5}$ [35]		1,0
$(CH_3)_2CH-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{CH_3}{ }}{C}}-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{CH_3}{ }}{C}}-Cl$ <u>5a</u>	$5,17 \cdot 10^{-4}$ [35]		22,3
 R = CH₃ <u>7a</u> R = CH(CH₃)₂ <u>22</u>	$1,30 \cdot 10^{-3*})$ [6]		56,0
	$2,29 \cdot 10^{-5*})$ [14]		~1,0

*) extrapoliierter Wert

Tabelle 9

Aktivierungsparameter der Solvolyse in 80 Vol. % Aethanol bei 50° [6] [14]

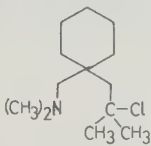
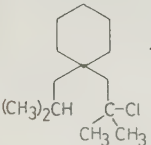
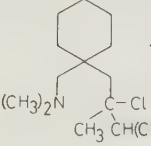
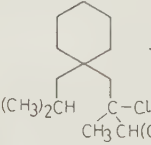
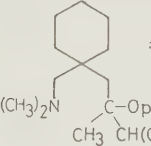
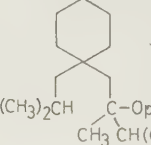
Verbindung	$\Delta E^\ddagger$ kcal/Mol	$\Delta S^\ddagger$ cal/ Mol·Grad	$\Delta H^\ddagger$ kcal/Mol	$\Delta G^\ddagger$ kcal/Mol
 <u>7</u>	19,91	- 0,14	19,27	19,31
 <u>7a</u>	21,98	- 1,74	21,34	21,90
 <u>2-</u>	22,40	- 2,83	21,76	22,67
 <u>22</u>	22,89	- 6,39	22,24	22,31
 <u>18</u>	25,97	- 1,11	25,33	25,69
 <u>20</u>	28,53	+ 1,44	27,89	27,42

Tabelle 10

RG-Konstanten erster Ordnung der Aminoverbindungen 25 und 26 in 100 % Aethanol bei 30°

Verbindung	RG-Konstante (s^{-1})	$k_{rel.}$	$\frac{k_{80\%EtOH}}{k_{100\%EtOH}}$
CH ₃ <u>25</u>	$1,69 \pm 0,02 \cdot 10^{-3}$	1,36	2,94
H <u>26</u>	$1,24 \pm 0,01 \cdot 10^{-3}$	1,00	3,26

Tabelle 11

RG-Konstanten erster Ordnung der Aminoverbindung 26 in Aethanol-Wasser-Gemischen bei 20°

EtOH-Wasser-Gemisch	RG-Konstante (s^{-1})	$k_{rel.}$
100 % EtOH	$3,66 \pm 0,05 \cdot 10^{-4}$	0,246
90 % EtOH	$8,40 \pm 0,07 \cdot 10^{-4}$	0,674
80 % EtOH	$1,25 \pm 0,01 \cdot 10^{-3}$	1,00
60 % EtOH	$2,03 \pm 0,03 \cdot 10^{-3}$	1,63

7. Präparative Solvolysen

Grundsätzlich ist bei der Solvolyse von δ -Aminoalkoholderivaten in 80 % Aethanol gemäss Schema 11 mit der Bildung von Substitutions-, Eliminations- und Ringschlussprodukten zu rechnen. Die δ -Aminoalkohol-p-nitrobenzoate 25, 26, 27 und 28 wurden als Hydrochloride eingesetzt und unter annähernd gleichen Bedingungen wie bei den kinetischen Messungen während mindestens zehn Halbwertszeiten reagieren lassen. Die basischen Solvolyseprodukte (Substitutions- und Eliminationsprodukte) wurden durch Extraktion mit Aether abgetrennt. Die Bestimmung der Ringschlussprodukte erfolgte gravimetrisch und zwar durch Ueberführung in die entsprechenden (N,N,2-Trimethyl-2-m-aryl-4,4-pentamethylen-pyrrolidinium)-Reineckate 82, 83, 84 und 85. Diese wurden jeweils aus der konzentrierten wässrigen Lösung mit Reineckesalz-Lösung bei pH 4-5 gefällt [36]. Dazu musste vorher die bei der Solvolyse entstandene p-Nitrobenzoesäure durch Extraktion entfernt werden. Andernfalls wurde die Fällung der Reineckate bei pH 11 vorgenommen, sodass die p-Nitrobenzoesäure als Anion in Lösung blieb. Beide Methoden ergaben die gleichen Ausbeuten an quartärem Ammoniumsalz. Somit ist das Ringschlussprodukt auch in alkalischem Milieu stabil.

Die Untersuchung der Substitutions- und Eliminationsprodukte (basischer Anteil) erfolgte gaschromatographisch. Dazu standen die Aminoalkohole 44 bis 47 und die entsprechenden isomeren Olefin-Gemische 56 bis 61 als Vergleichssubstanzen zur Verfügung.

Die Reaktionsprodukte und die Ausbeuten sind in der Tabelle 12 zusammengefasst.

Schema 11

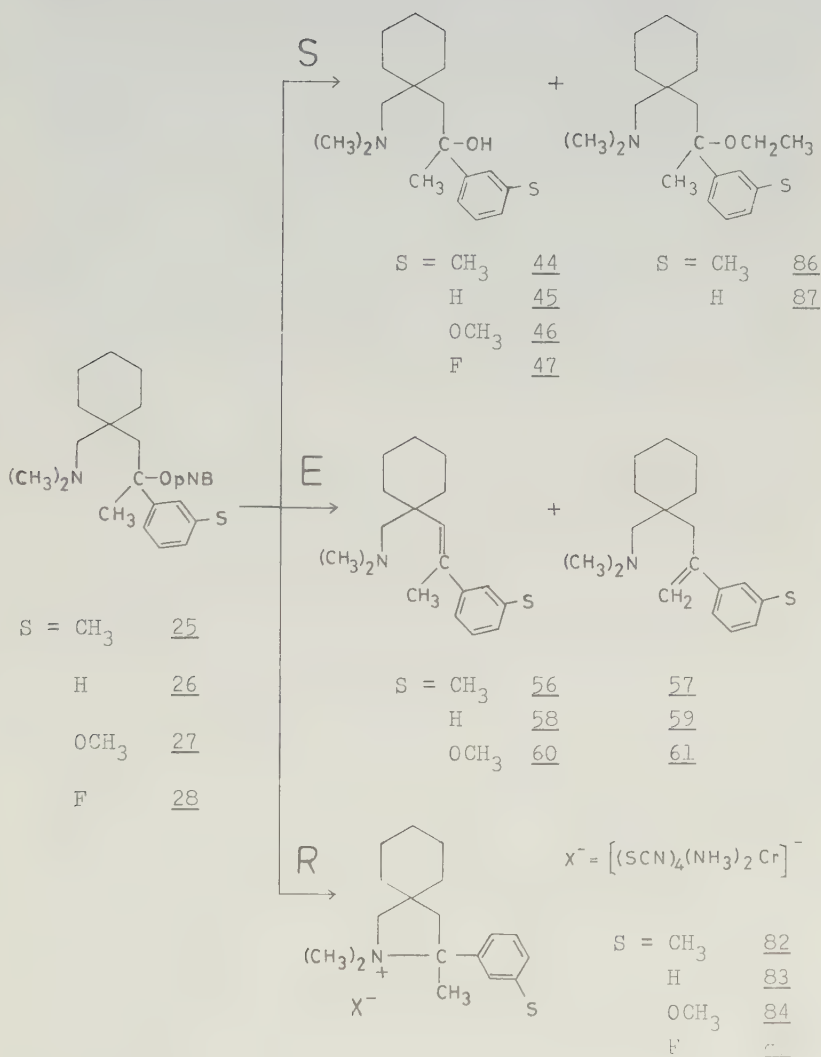
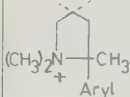
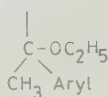


Tabelle 12

Reaktionsprodukte der 5-Dimethylamino-2-*m*-aryl-4,4-pentamethylen-pentyl-2-*p*-nitrobenzoate 25, 26, 27 und 28 in 80 % Äthanol bei 30°

Substituent	Ring- schluss	Elimination		Substitution	
					
CH ₃ <u>25</u>	92 %	1,8 %	0,5 %	4,8 %	0,9 %
H <u>26</u>	98,1 %	0,6 %	<0,1 %	0,9 %	0,3 %
OCH ₃ <u>27</u>	92,6 %	1,1 %	-	6,3 %	
F <u>28</u>	~ 100 %				

Bei der m-methylsubstituierten Verbindung 25 betrug die Ausbeute an Pyrrolidinium-Reineckat in mehreren Ansätzen zwischen 91,6 und 92,6 % der Theorie und zwar unabhängig davon, ob die Fällung des Reineckates bei pH 4-5, pH 8 oder pH 11 vorgenommen wurde. Das IR.-Spektrum des aus den Aether-Extrakten isolierten Oeles zeigte deutliche Bohlmann-Banden und eine breite OH-Bande bei $3300-3400\text{ cm}^{-1}$ (CHCl_3). Bei der gaschromatographischen Untersuchung wurden vier Peaks erhalten, von welchen die beiden ersten als die isomeren Olefine 57 und 56 identifiziert wurden. Der Hauptpeak des Chromatogramms entsprach auf Grund der Retentionszeit dem Alkohol 44. Der vierte Peak konnte vom dritten nicht vollständig getrennt werden. Er wurde aus folgenden Gründen dem Aether 86 zugeordnet:

Die Verbindung 25 wurde, wie weiter unten beschrieben wird, einer Solvolyse in 100 % Aethanol unterworfen. Dabei kann kein Alkohol 44 als Substitutionsprodukt entstehen, sondern nur der Aethyläther 86. Dieser konnte im IR.- und NMR.-Spektrum des Produktes eindeutig nachgewiesen werden. Die Retentionszeit im Gaschromatogramm stimmte mit dem zu identifizierenden Peak überein.

Im Falle der unsubstituierten Verbindung 26 betrug die Reineckatausbeute im Mittel 98,1 %. Das Gaschromatogramm des basischen Anteils zeigte dasselbe Bild wie beim m-Methylderivat 25; die beiden ersten Peaks entsprachen den beiden Vergleichsolefinen 59 und 58 und der dritte Peak dem Alkohol 45. In Analogie zur methylsubstituierten Verbindung wurde der kleine vierte Peak (0,3 %) dem Aether 87 zugeordnet.

Bei der m-Methoxy-Verbindung 27 schwankte die Reineckatausbeute in drei Versuchen zwischen 92,1 und 93,3 %. Die Eliminationsprodukte bestanden fast ausschliesslich aus dem endständigen Olefin 61 (1,1 %), wobei das mittelständige

Olefin 60 nur in Spuren nachgewiesen werden konnte. Die Substitutionsprodukte machen 6,3 % der Solvolyseprodukte aus und konnten gaschromatographisch nicht aufgetrennt werden. Das IR.-Spektrum entsprach praktisch dem reinen Alkohol 46.

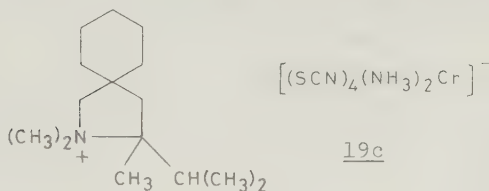
Das m-Fluorderivat 28 ergab das Ringschlussprodukt in 99,4 bzw. 100 % der Theorie, sodass keine Basen isoliert wurden.

Eine präparative Solvolyse des methylsubstituierten p-Nitrobenzoates 25 in absolutem Aethanol sollte Aufschluss geben, ob der Aethyläther 86 entsteht. Diese ergab 10,8 % basische Anteile, deren IR.-Spektrum eine starke Aetherbande bei 1120 cm^{-1} und deren NMR.-Spektrum ein Quartett bei 3,4 ppm und ein Triplett bei 1,4 ppm zeigten, die von der Gruppe $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ herrühren. Das Gaschromatogramm des basischen Anteils zeigte im wesentlichen drei Peaks, von welchen die beiden ersten den isomeren Olefinen 57 und 56 (2,3 % bzw. 0,3 %) entsprachen. Der dritte Peak (8,4 %) erwies sich als identisch mit dem Aether 86. Die Ausbeute an Ringschlussprodukt 82 betrug 89,0 %. Die Abnahme an Pyrrolidiniumsalz gegenüber der Solvolyse in 80 % Aethanol (92 %) kann mit der erhöhten Nukleophilie des Lösungsmittels erklärt werden, sodass etwas vermehrt Substitutions- und Eliminationsprodukte gebildet werden. Somit tritt neben der Cyclisierung Substitution durch das Lösungsmittel ein.

Die Kristallisation des Reineckates 83 aus Aceton/Wasser bei 40° ergab ein Produkt, dessen Elementaranalyse in mehreren Versuchen zu hohe Werte für Kohlenstoff (ca. 1,5 %) und Wasserstoff (ca. 0,6 %) lieferte. Das IR.-Spektrum zeigte eine starke Bande bei 1690 cm^{-1} , die im rohen Reineckat nicht auftrat und die einer C=N Gruppe zugeordnet werden kann. Diese Bande trat ebenfalls auf bei einer Probe, die aus Aceton/Aether gereinigt wurde, jedoch nicht beim

Reineckat, das aus Methanol (wenn auch mit unbefriedigender Ausbeute) erhalten wurde. Es ist daher denkbar, dass sich aus Aceton und dem komplexgebundenen Ammoniak bei der Kristallisation die Schiffsche Base bildet. Es gelang schliesslich analysenreine Reineckate aus Methanol/Wasser zu erhalten.

Damit findet auch eine von K. Seckinger [14] bei den Untersuchungen der Solvolyse von 6-Dimethylamino-2,3-dimethyl-5,5-pentamethylen-hexyl-3-p-nitrobenzoat 18 gemachte Beobachtung eine Erklärung. Dieser stellte fest, dass beim entsprechenden Reineckat 19c bei fortgesetzter Umkristallisation aus Aceton/Aether sowohl der Schmelzpunkt als auch die Ergebnisse der Elementaranalysen schlechter wurden.



8. Diskussion

Wie aus den Tabellen 2 bzw. 3 (S. 40 und 41) hervorgeht, reagieren die vier Aminoverbindungen 25 - 28 schneller als die entsprechenden Homomorphen 31 - 34 und zwar bei 49,9° um die Faktoren 25,0 ($S = \text{CH}_3$), 38,9 ($S = \text{H}$), 43,3 ($S = \text{OCH}_3$) bzw. 384 ($S = \text{F}$). Somit wird in allen Fällen die Ionisation durch den Stickstoff unterstützt. Dabei nimmt der k/k_h -Wert mit steigendem Elektronenzug des Substituenten S zu. Wie Tabelle 5 zeigt, ist das k/k_h -Verhältnis temperaturabhängig. Es beträgt bei der unsubstituierten Verbindung 26 56 bei 30°, 45 bei 40° bzw. 39 bei 50°.

Bei der Solvolyse der vier Aminoverbindungen 25 bis 28 stellt der Ringschluss die Hauptreaktion dar. Er beträgt bei der methylsubstituierten Verbindung 92 %, bei der unsubstituierten 98,1 %, bei der Methoxy-92,6 % und bei der Fluor-Verbindung 100 %. Der Rest ist jeweils hauptsächlich Alkohol (vgl. Tabelle 12).

Vergleicht man die vier Modelle 25 bis 28 untereinander (Tabelle 4), so reagiert das Methylderivat etwas schneller als die unsubstituierte Verbindung, die Methoxyverbindung etwas langsamer. Am deutlichsten ist die Verlangsamung beim Fluorderivat. Die Unterschiede sind jedoch viel weniger ausgeprägt als bei den Homomorphen (Tabelle 4), welche über ein Carbeniumion reagieren. Dies muss seinen Ausdruck in den ρ -Werten finden.

Wie in der Einleitung erwähnt wurde, liefert die Hammett-Beziehung [15] $\log k/k_0 = \rho \cdot \sigma$ ein Mass für polare Einflüsse von Substituenten auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Die von H.C. Brown et al. [17] bestimmten σ_m^+ -Substituentenkonstanten für Reaktionen, in denen Carbeniumionen auftreten, unterscheiden sich im Mittel nur wenig ($\pm 0,027$ Einheiten) von den Hammett'schen σ_m -Werten. Bei

den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Substituenten ist nur bei der Methoxy-Gruppe eine grössere Differenz zwischen der Hammett'schen und der Brown'schen Konstante vorhanden, wie folgende Zusammenstellung zeigt.

Substituent	σ_m [37]	σ_m^+ [17]
CH ₃	- 0,069	- 0,066
H	0,000	0,000
OCH ₃	+ 0,115	+ 0,047
F	+ 0,337	+ 0,352

Durch Auftragen der Logarithmen der RG-Konstanten gegen die σ_m - bzw. σ_m^+ -Werte wurden die besten Geraden bestimmt, deren Steigung gleich der Reaktionskonstanten ρ ist. Zudem wurden die Regressionsgeraden nach der Methode der kleinsten Quadrate berechnet. In Tabelle 13 sind die Abweichungen der Messpunkte der Aminoverbindungen von der Regressionsgeraden bei drei Temperaturen angegeben und zwar unter Verwendung von σ_m bzw. σ_m^+ . Weiter enthält Tabelle 13 den jeweiligen Korrelationskoeffizienten und die berechnete Reaktionskonstante ρ .

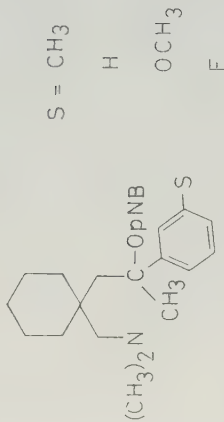
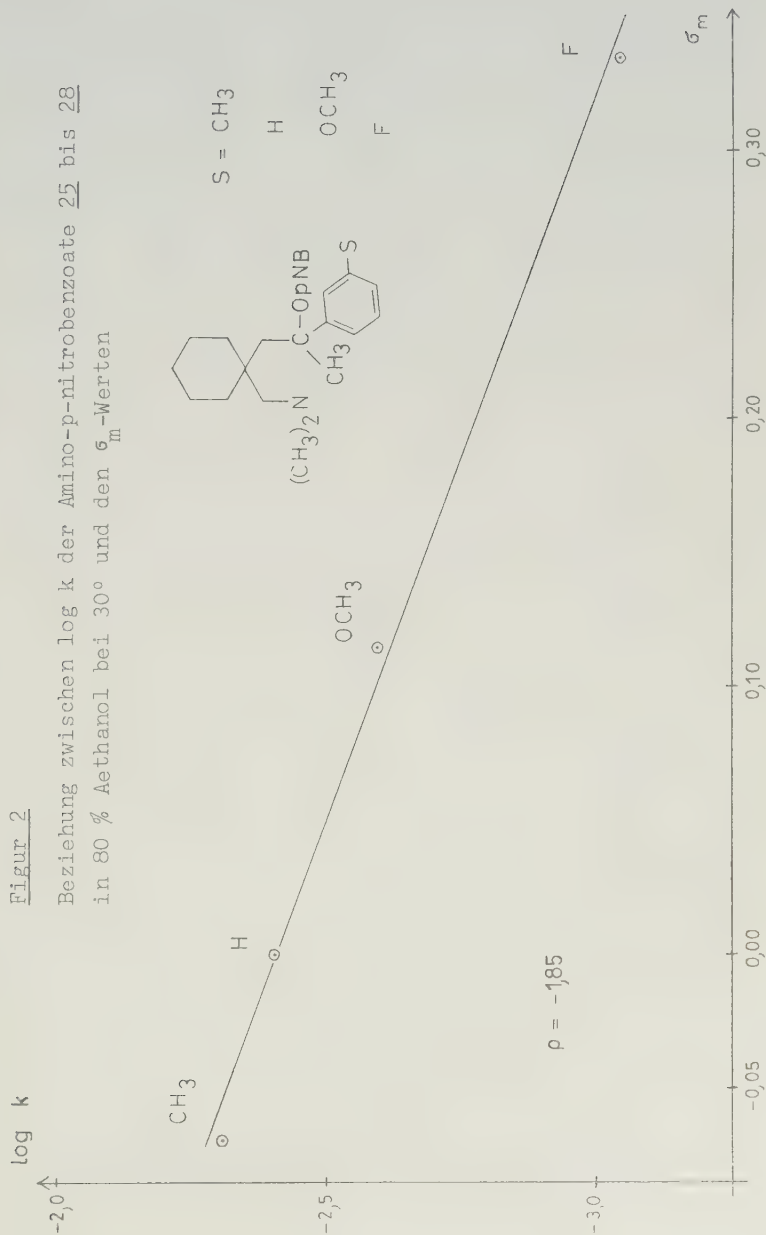
Die Hammett-Beziehung wird dann als erfüllt betrachtet, wenn die Abweichungen der RG-Konstanten von der Regressionsgeraden nicht mehr als 15 % betragen (dies entspricht 0,06 logarithmischen Einheiten) [16]. Wie aus Tabelle 13 ersichtlich ist, erfüllen somit die k-Werte der Aminoverbindungen unter Verwendung der σ_m -Werte die Hammett-Beziehung recht gut, während im Falle der σ_m^+ -Werte die übliche Fehlergrenze beim CH₃O-Substituenten überschritten

wird. (Die anderen drei Punkte allein liegen auch für die σ_m^+ -Werte annähernd auf einer Geraden, da ein signifikanter Unterschied zwischen den σ_m^- - und σ_m^+ -Werten nur bei der Methoxy-Gruppe auftritt).

Die Reaktionskonstante ρ für die Aminoverbindungen beträgt bei 10° - 2,03, bei 20° -1,91 und bei 30° -1,85, d.h. mit steigender Temperatur werden die Substituenteneinflüsse weniger ausgeprägt (vgl. Figuren 2 bis 4).

Figur 2

Beziehung zwischen $\log k$ der Amino-p-nitrobenzoate 25 bis 28
in 80 % Äthanol bei 30° und den σ_m -Werten



Figur 4

Beziehung zwischen $\log k$ der Amino-p-nitrobenzoate 25 bis 28 in 80 % Äthanol bei 10° und den σ_m -Werten

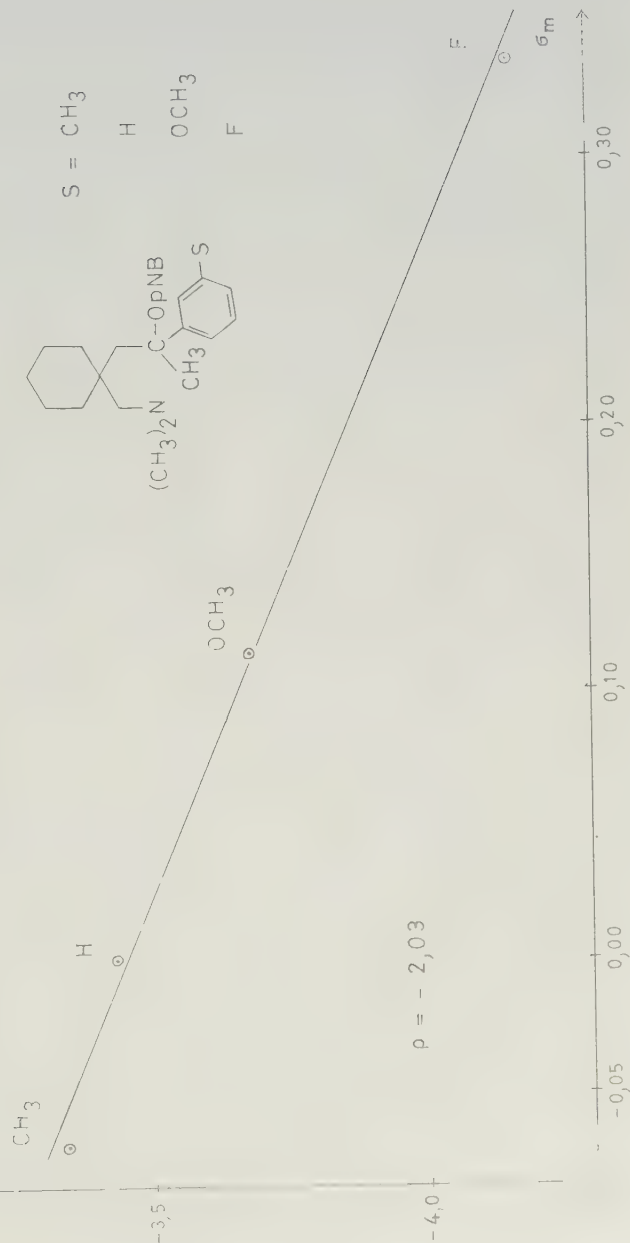


Tabelle 13

Korrelation der $\log k$ der Amino-p-nitrobenzoate 25 - 28 mit den σ_m - bzw. σ_m^+ -Werten, Korrelationskoeffizient r und Reaktionskonstante ρ

Substituent	k (s ⁻¹)	Abweichungen der RG-Konstanten von der Regressionsgeraden in %		
		σ _m	σ _m ⁺	
<u>30,00°</u>				
CH ₃ <u>25</u>	4,96 · 10 ⁻³	6,2	3,6	
H <u>26</u>	4,06 · 10 ⁻³	3,3	9,8	
OCH ₃ <u>27</u>	2,55 · 10 ⁻³	5,7	18,6	
F <u>28</u>	9,05 · 10 ⁻⁴	3,3	2,9	
		r=0,9973 ρ= -1,85	r=0,9878 ρ= -1,76	
<u>20,00°</u>				
CH ₃ <u>25</u>	1,54 · 10 ⁻³	4,8	5,5	
H <u>26</u>	1,25 · 10 ⁻³	4,2	11,1	
OCH ₃ <u>27</u>	7,35 · 10 ⁻⁴	2,1	23,8	
F <u>28</u>	2,67 · 10 ⁻⁴	1,7	3,8	
		r=0,9987 ρ= -1,91	r=0,9823 ρ= -1,80	
<u>10,00°</u>				
CH ₃ <u>25</u>	4,38 · 10 ⁻⁴	9,0	2,1	
H <u>26</u>	3,71 · 10 ⁻⁴	6,9	13,6	
OCH ₃ <u>27</u>	2,12 · 10 ⁻⁴	4,8	22,4	
F <u>28</u>	6,89 · 10 ⁻⁵	3,5	3,1	
		r=0,9961 ρ= -2,03	r=0,9844 ρ= -1,93	

Tabelle 14

Korrelation der $\log k$ der homomorphen p-Nitrobenzoate 31 - 34 mit den σ_m - bzw. σ_m^+ -Werten, Korrelationskoeffizient r und Reaktionskonstante ρ

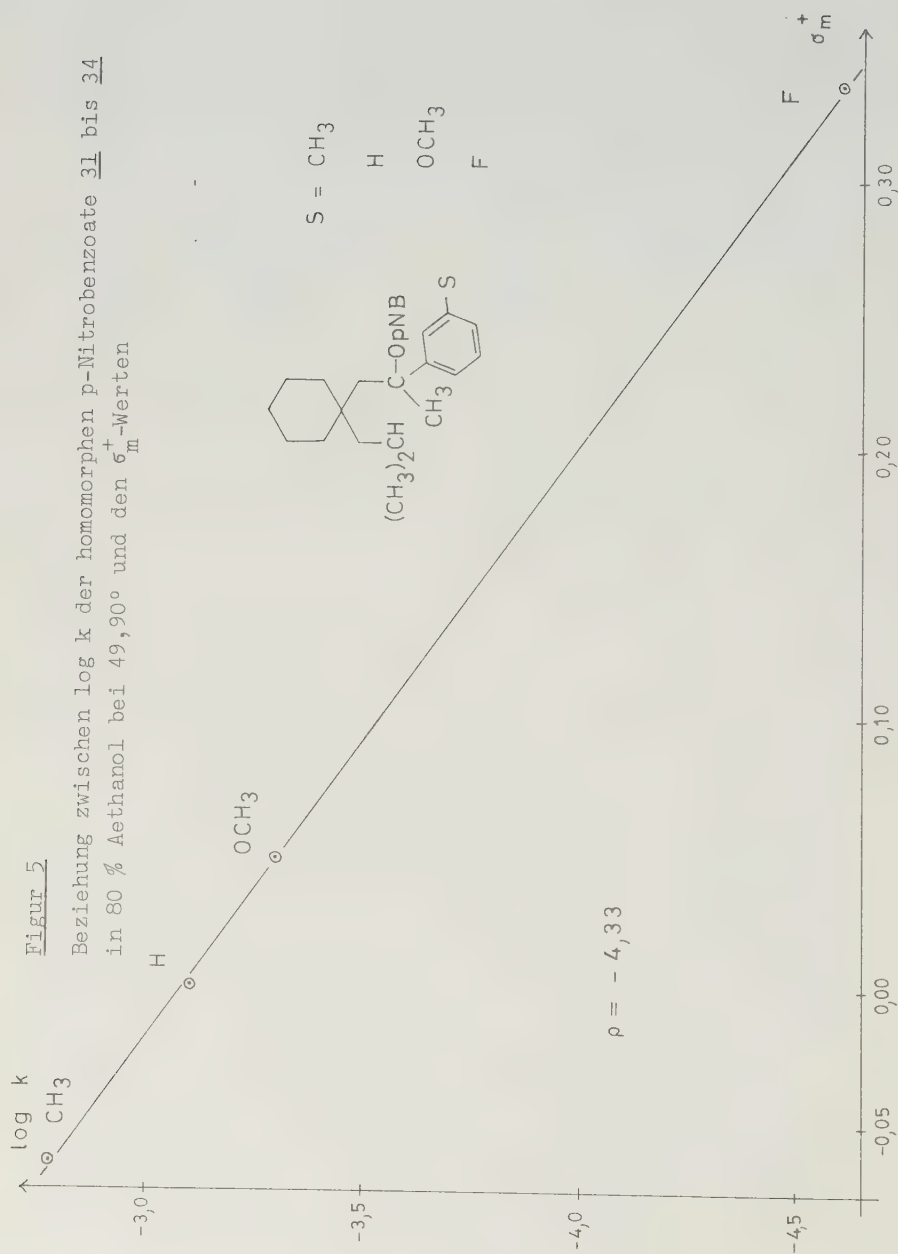
Substituent	$k \text{ (s}^{-1}\text{)}$	Abweichungen der RG-Konstanten von der Regressionsgeraden in %	
		σ_m	σ_m^+
CH ₃ <u>31</u>	$1,65 \cdot 10^{-3}$	16,1	3,3
H <u>32</u>	$7,34 \cdot 10^{-4}$	19,6	3,
OCH ₃ <u>33</u>	$1,08 \cdot 10^{-4}$	42,0	1,3
NO ₂ <u>34</u>	$2,47 \cdot 10^{-5}$	24,2	0,1
		$r=0,9999$ $\rho = -4,47$	$r=0,9999$ $\rho = -4,33$

Wie aus Tabelle 14 hervorgeht, erhält man für die homomorphen Verbindungen unter Verwendung der σ_m^+ -Werte eine ausgezeichnete Korrelation ($r=0,9999$), während für die σ_m -Werte die übliche Fehlergrenze von 15 % weit überschritten wird. Durch Auftragen von $\log k$ gegen σ_m^+ (Figur 5) resultiert eine Gerade mit der Steigung $\rho = -4,33$.

Dieser ρ -Wert stimmt praktisch überein mit dem von H.C. Brown [17c] für die Solvolyse m-substituierter Cumylchloride in 90 % Aceton bei 25° erhaltenen ρ -Wert von -4,54, d.h. die Solvolyse der homomorphen p-Nitrobenzoate

Figur 5

Beziehung zwischen $\log k$ der homomorphen p-Nitrobenzoate 31 bis 34 in 80 % Äthanol bei 49,90° und den σ_m^+ -Werten



verläuft nach dem selben Mechanismus wie die Solvolyse der Cumylchloride und stellt somit eine typische S_N1 -Reaktion dar.

Die mit den Aminoverbindungen erhaltenen Resultate sind nun den drei vorgeschlagenen Mechanismen gegenüberzustellen, nämlich der direkten intramolekularen nukleophilen Substitution, dem Ionenpaar-Mechanismus und der intramolekularen Solvation.

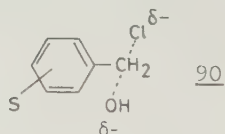
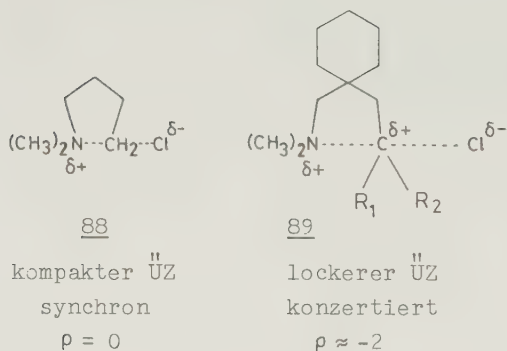
Der für die Solvolyse der Aminoverbindungen 25 bis 28 erhaltene ρ -Wert von ca. -2 schliesst einen Ionenpaar-Mechanismus aus, denn die über tertiäre Carbeniumionen reagierenden Homomorphen ergeben einen deutlich negativeren ρ -Wert von -4,33. Für S_N1 -Reaktionen über Carbeniumionen wird allgemein ein ρ zwischen -4 und -6 erhalten [38] [39], wie die Hydrolyse der Cumylchloride und die im Kapitel 2 erwähnte Aethanolyse von Benzhydrylchloriden belegen. Verliefe die Reaktion der Aminoverbindungen nach dem Ionenpaar-Mechanismus, so müssten ähnliche ρ -Werte erhalten werden.

Nach dem Konzept der intramolekularen Solvation wird das bei der Ionisation entstehende Carbeniumion durch das freie Elektronenpaar des Stickstoffs solvatisiert. Nach dieser Auffassung beruht die Stabilisierung des kationischen Zentrums eher auf einer elektrostatischen als auf einer nukleophilen oder kovalenten Wechselwirkung. Deshalb müsste auch in diesem Fall, wie oben dargelegt, ein negativerer ρ -Wert gefunden werden. Die Befunde lassen sich daher nicht mit dem Konzept der intramolekularen Solvation befriedigend erklären.

Weiter spricht der erhaltene ρ -Wert von -2 gegen den synchronen intramolekularen S_N2 -Verdrängungsmechanismus, bei dem im Uebergangszustand der Angriff des Nukleophils (Stickstoff) und der Abgang des Nukleofugs gleichzeitig erfolgen. In dem entsprechenden kompakten Uebergangszustand

gemäss 88 (engl. tight transition state) tritt am Reaktionszentrum keine nennenswerte Ladung auf, so dass ein ρ -Wert um Null erhalten werden sollte, wie man es tatsächlich für typische S_N2 -Reaktionen an primären C-Atomen findet.

So gibt H.H. Jaffé [16] für die Reaktion zwischen substituierten Benzylchloriden und Hydroxylionen gemäss 90 in Wasser je nach Konzentration ρ -Werte zwischen -0,333 und -0,139 an, für die bimolekulare Umsetzung von Benzylchloriden mit Jodidionen in Aceton bei 20° einen ρ -Wert von +0,786.^{a)}



Der beobachtete mittlere ρ -Wert von -2 ist am besten mit einem lockeren S_N2 -artigen Uebergangszustand (engl. loose transition state) gemäss 89 vereinbar. Nach dieser Auffassung besteht im Uebergangszustand infolge des vorseilenden Abgangs der nukleofugen Gruppe eine positive Teilladung auf dem α -C-Atom, die durch die nukleophile Beteiligung des Stickstoffs nur teilweise kompensiert wird (vgl. 89).

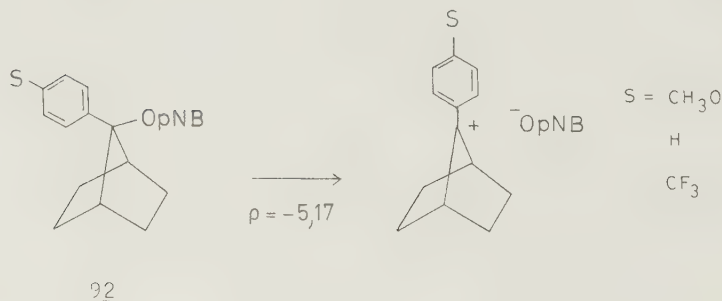
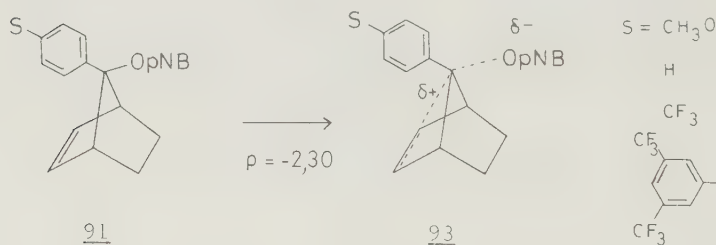
a) Für die Solvolyse in 48 %igem wässrigen Aethanol wird allerdings ein ρ -Wert von -2,18 beobachtet.

Offenbar wird bei den untersuchten Reaktionen am tertiären Kohlenstoffatom das "Verbot eines S_N2 -Mechanismus" durchbrochen. Dies ist jedoch nur möglich, weil durch den vorausgehenden Abgang des Nukleofugs eine gewisse Einebnung an C_α eintreten kann und der Stickstoff für die intramolekulare nukleophile Beteiligung im Uebergangszustand in einer räumlich günstigen Lage angeordnet ist. Somit ist die anchimere Beteiligung des Stickstoffs für die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber den Homomorphen verantwortlich.

Man spricht hier von einem konzertierten Prozess, da Ein- und Austritt des Nukleophils bzw. des Nukleofugs zwar miteinander gekoppelt sind, aber zeitlich etwas verschoben verlaufen (vgl. 89). (Erfolgt hingegen der Ein- und Austritt gleichzeitig, d.h. zeitlich streng abgestimmt, so liegt ein synchroner Prozess vor; vgl. 88).

Mit Ausnahme der unsubstituierten Aminoverbindung 26 nimmt die Ausbeute an Ringschlussprodukt gleichmässig mit dem Verhältnis von k/k_h zu und zwar von 92 % beim Methyl- auf 100 % beim Fluorderivat (vgl. Tabelle 12, S. 50). Dieser Trend ist zu erwarten, da die Cyclisierung mit dem anchimeren Effekt zunimmt. Eine Ausnahme bildet die unsubstituierte Verbindung 26. In diesem Fall beträgt der Ringschluss 98 % trotz eines relativ geringen k/k_h -Wertes von 39. Eine Erklärung für diese Unregelmässigkeit kann zur Zeit nicht gegeben werden. Bei 25 und 27 sind die hauptsächlichen Nebenprodukte Substitutionsprodukte, nämlich Alkohol und Aethyläther. Diese entstehen möglicherweise über das Carbeniumion, das in einer Nebenreaktion gebildet wird. Ob der mehrheitlich gebildete tertiäre Alkohol auch durch Esterhydrolyse entsteht, lässt sich nicht entscheiden. Die Nebenreaktion über das Carbeniumion erklärt auch die Bildung von Spuren der Eliminationsprodukte.

Einen ähnlichen ρ -Wert von -2,30 erhielten P. Gassmann und Mitarbeiter [38] bei der Solvolyse von syn-7-Aryl-anti-7-norbornenyl-p-nitrobenzoaten 91 in 70 % Dioxan bei 25°. Für die gesättigten Norbornan-Derivate 92 wurde der Wert -5,17 erhalten. Der ungewöhnlich niedrige ρ -Wert für die ungesättigte Reihe zeigt die gegenüber der gesättigten Reihe verminderte Ladungsbildung an C_α infolge der Beteiligung der Doppelbindung. Somit tritt eine intramolekulare nukleophile Substitution am tertiären C-Atom durch die π -Bindung ein (π -3,4-Beteiligung), was sich in der Bildung von Produkten unter Retention an C_α äussert; vgl. 93. (Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Systemen handelt es sich hingegen um eine N-5-Beteiligung). Ein ρ -Wert von -2 scheint für einen lockeren S_N2 -Ubergangszustand typisch zu sein.



Aufschlussreich ist auch die Untersuchung der Lösungs-
mittelabhängigkeit der Solvolysengeschwindigkeit des Amino-
p-nitrobenzoates 26 auf Grund der von Winstein und Grunwald
[40] [41] aufgestellten Beziehung $\log k/k_0 = m \cdot Y$. k bzw.
 k_0 bedeuten die RG-Konstanten in einem beliebigen Lösungs-
mittel bzw. in 80 % Aethanol, Y der Wert für das Ionisierungs-
vermögen des betreffenden Lösungsmittels (Y ist definitions-
gemäss gleich 0 für 80 % Aethanol). m stellt ein Mass für
die Empfindlichkeit der betreffenden Reaktion auf Veränderun-
gen des Ionisierungsvermögens des Lösungsmittels dar; m ist
gleich 1 für eine typische S_N1 -Reaktion, nämlich die Sol-
volyse von t-Butylchlorid.

Diese Beziehung wird von den in verschiedenen Aethanol-
Wasser-Gemischen gemessenen RG-Konstanten der Verbindung 26
gut erfüllt; der m -Wert beträgt 0,236. Die Resultate sind
in Tabelle 15 zusammengestellt. Der Korrelationskoeffizient
der Regressionsgeraden (Figur 6) beträgt 0,995.

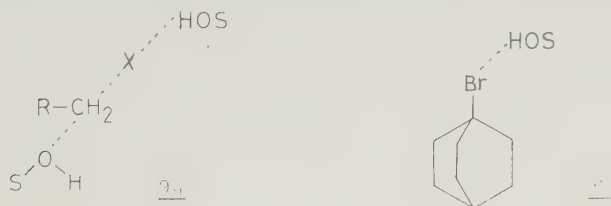
Tabelle 15

Abhängigkeit der $\log k$ -Werte der unsubstituierten Aminover-
bindung 26 vom Y -Wert verschiedener Aethanol-Wasser-Gemische
bei 20,00°

Gemisch EtOH-H ₂ O	RGK (s ⁻¹)	Y-Wert	Abweichung d.RGK v.d. Regr. ger.
100 % EtOH	$3,66 \cdot 10^{-4}$	-2,033	-6,3 %
90 % EtOH	$8,40 \cdot 10^{-4}$	-0,747	+6,7 %
80 % EtOH	$1,25 \cdot 10^{-3}$	0,000	+5,5 %
60 % EtOH	$2,03 \cdot 10^{-3}$	+1,124	-6,6 %

Für tertiäre und sekundäre Substrate, die nach S_N1 reagieren, werden m-Werte zwischen 0,6 und 1 erhalten, z.B. für t-Butylbromid 0,917 (bei 25°) und für Benzhydrylchlorid 0,757 (bei 25°) [40a]. Der erhaltene niedrige m-Wert von 0,236 zeigt die geringere Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit der Aminoverbindungen vom Ionisierungsvermögen des Lösungsmittels und kann folgendermassen interpretiert werden.

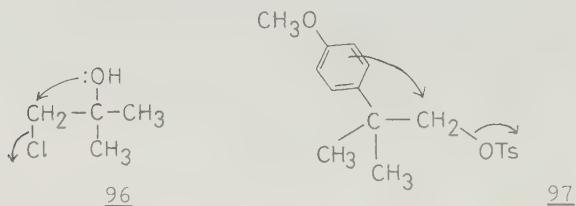
Bei primären, sterisch nicht gehinderten Substraten besteht die Wirkung eines Lösungsmittels gemäss 94 in einem nukleophilen Stoss (push) und einem Zug durch H-Brückenbildung (pull) [42]. Bei tertiären Substraten hingegen ist die Anionen-Solvatation entscheidend, wie die praktisch gleichen m-Werte von ca. 0,9 für t-Butylchlorid und Bicyclo[2.2.2]octylbromid 95 zeigen [43]. (Bei letzterer Verbindung ist kein nukleophiler Stoss oder Solvatation des Kations von der Rückseite möglich).



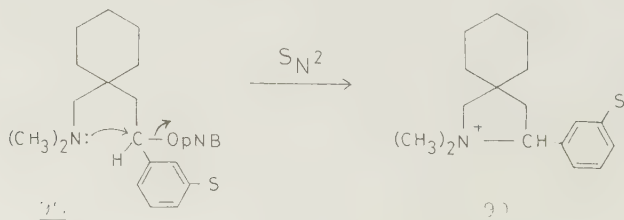
Erfährt nun das Reaktionszentrum wie im Fall der untersuchten Aminoverbindungen einen konstanten Stoss durch das Stickstoffatom, so ist die Ionisation des Nukleofugs weniger auf Zug durch das Lösungsmittel angewiesen.

Aufschlussreich sind auch die folgenden Beispiele aus der Literatur. So wurde von Harvey und Mitarbeitern [44] bei der Hydrolyse von 1-Chlor-2-methyl-propan-2-ol 96 ein m-Wert von 0,281 gefunden (bei 85°). Diese geringe Lösungsmittelabhängigkeit wurde von Winstein und Grunwald

[45] durch Nachbargruppenbeteiligung des Sauerstoffs in einer S_N2 -artigen Verdrängungsreaktion gemäss 96 erklärt. Zum Beispiel gaben Winstein und Fainberg [41] für die unter Phenylbeteiligung verlaufende Solvolyse von p-Methoxy-neophyltosylat 97 in Aethanol-Wasser-Gemischen bei 50° einen m-Wert von 0,390 an. Der bei der unsubstituierten Aminoverbindung 26 gefundene m-Wert von 0,236 kann somit als weiteres Indiz für eine anchimere Beteiligung des Stickstoffs an der Ionisation des Nukleofugs gewertet werden.



Um die in der vorliegenden Arbeit gezogenen Schlüsse zu untermauern, werden in diesem Laboratorium die α -nor- δ -Aminoalkohol-Derivate 98 untersucht [46]. Als sekundäre Substrate sollten sie eine echte nukleophile Verdrängung zum Pyrrolidinium-Salz 99 erleiden. Die synchrone Reaktion sollte zu einem kompakteren Uebergangszustand führen und daher einen ρ -Wert zwischen 0 und -2 ergeben. Ein solches Resultat ergäbe eine Bestätigung für die oben formulierte Hypothese des lockeren Uebergangszustandes bei der in dieser Arbeit geschilderten intramolekularen Substitution an einem tertiären Kohlenstoffatom.



B. EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden meistens auf einem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert. Die Fehlergrenze beträgt unterhalb 200° ca. $\pm 1^\circ$, darüber $\pm 2^\circ$. Die Bestimmung der Schmelzpunkte in zugeschmolzenen Kapillarrohren wurde auf einem Schmelzpunktsapparat nach Tottoli ausgeführt; sie sind ebenfalls korrigiert.

Die Siedepunkte sind nicht korrigiert.

Die IR.-Spektren wurden auf einem BECKMANN-IR-8-Spektrophotometer aufgenommen.

Die Aufnahme der NMR.-Spektren mit einem VARIAN-A-60-Spektrometer besorgten die Herren K. Aegerter, P. Radimerski und E. Sendi. Die chemischen Verschiebungen δ in ppm beziehen sich auf Tetramethylsilan als interner Standard ($\delta = 0$). Es bedeuten: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, b = breites Signal. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz angegeben.

Die gaschromatographischen Analysen erfolgten auf einem PERKIN-ELMER F 11 mit Ionisationsdetektor.

Für die Leitfähigkeitsmessungen wurde eine Messbrücke der Firma METROHM AG (Konduktoskop E 365 B und E 455) verwendet. Die Leitfähigkeitsdaten wurden mit einem METROHM-Schreiber LABOGRAPH E 478 registriert. Die Auswertung der Messwerte erfolgte auf dem Computer PDP-9 des Physikalisch-chemischen Instituts der Universität Basel.

Die Elementaranalysen wurden von Herrn E. Thommen ausgeführt. Der absolute Fehler beträgt $\pm 0,3\%$.

9. Synthesen

α, α' -Dicyano- β, β -pentamethylen-glutarimid 35 wurde nach den Vorschriften von Grob und Seckinger [6] aus Cyclohexanon und Cyanessigsäureäthylester hergestellt. Smp. 213-214° (Lit. [6] 205-208°). IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 3450 (NH), 2260 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1710 ($\text{C}=\text{O}$).

β, β -Pentamethylen-glutarsäure 36 wurde durch Hydrolyse mit einem Gemisch von Eisessig und 50 %iger Schwefelsäure im Verhältnis 5:9 aus α, α' -Dicyano- β, β -pentamethylen-glutarimid 35 gewonnen. Ausbeute über 90 %. (Lit. [6] 94 %). IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 3300 breit und 920 (OH), 1715 ($\text{C}=\text{O}$).

β, β -Pentamethylen-glutarsäureanhydrid 37 wurde durch Umsetzung der rohen Dicarbonsäure 36 mit Acetylchlorid im Molverhältnis 1:4 hergestellt. Hochvakuumdestillation im Schwertkolben ergab in 96 % Ausbeute das Anhydrid als farblose Flüssigkeit, die nach einiger Zeit zu einer wachsartigen Kristallmasse erstarrte. Sdp. 138-141°/0,03 Torr; Smp. 70-70,5°. (Lit. [6] Sdp. 185-187°/12 Torr; Smp. 70-71°). IR.-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 1815 und 1765 ($\text{C}=\text{O}$), 1070 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

α, β -Pentamethylen-glutaramidosäure 38 wurde durch Ammonolyse des Anhydrids 37 in absolutem Benzol hergestellt. (Es erweist sich als vorteilhaft, das Anhydrid in geschmolzener Form in das vorgelegte Benzol zu geben, da sich die kristalline Substanz nur sehr langsam löst). Durch Kristallisation des Rohproduktes aus Wasser-Aethanol (6:1) wurde die reine Amidosäure 38 in 74,5 % Ausbeute erhalten. Smp. 146-147°. (Lit. [6] 77,5 %; Smp. 144-145°). IR.-Spektrum, KBr-

Pille (cm^{-1}): 3400 (NH), 1720 (C=O), 1655 (Amid I), 1590 (Amid II).

4,4-Pentamethylen-2-pyrrolidon 39 wurde in geringer Abänderung der Vorschrift von Seckinger [6] wie folgt hergestellt. 176 g (0,885 Mol) Glutaramidosäure 38 wurden bei 0° portionenweise unter Rühren zu einer Natriumhypobromit-Lösung gegeben, die durch Lösen von 158,5 g Brom in 1760 ml 10 %iger Natronlauge auf übliche Weise hergestellt worden war. Nachdem sich die Amidosäure gelöst hatte, wurde auf 75° erwärmt und die Reaktionslösung während zwei Std. bei dieser Temperatur gehalten. (Beim Erwärmen tritt bei ca. 50° eine praktisch augenblickliche Entfärbung der Natriumhypobromit-Lösung ein). Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung am Rotationsverdampfer bei 60° zur Hälfte eingengt und unter Eiskühlung mit konzentrierter Salzsäure auf pH 6^{a)} gestellt. Das gebildete Lactam wurde dabei als gelbes Öl ausgeschieden und durch dreimalige Extraktion mit Chloroform isoliert. Die Rohprodukte aus drei Ansätzen wurden vereinigt; Hochvakuumdestillation im Schwertkolben bei 135°/0,5 Torr ergab 245 g (67 %) 39 als farblose Flüssigkeit, die beim Abkühlen auf Zimmertemperatur zu einer weissen Kristallmasse erstarrte, Smp. 89,5-90,5°. (Lit. [6] 59 %; Sdp. 178-180°/11 Torr; Smp. aus Benzin/Benzol 91°). IR.-Spektrum in CHCl_3 (cm^{-1}): 3440 (NH), 1685 (C=O).

γ -Amino- β,β -pentamethylen-buttersäure-hydrochlorid 40 wurde durch Hydrolyse des Lactams 39 mit konzentrierter Salzsäure hergestellt. Zur Kristallisation wurde das Aminosäurehydrochlorid 40 in möglichst wenig heissem Wasser gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Aceton versetzt. Smp.

a) Dieser Wert muss genau eingehalten werden, sonst verläuft der Ringschluss zum Lactam unbefriedigend.

125-129°. (Lit. [6] 128-131°). IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 3380 (OH), 3060 u. 2800-2000 (Aminsalz), 1715 (C=O), 905 (OH).

γ -Amino- β,β -pentamethylen-buttersäuremethylester-hydrochlorid 40b. Kristallisation des rohen Aminosäurehydrochlorids 40 aus Methanol/Aether führte zum Methylester 40b. IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 3060, 2800-2000 (Aminsalz), 1735 (C=O), 1170 (C-O-C). NMR.-Spektrum in D_2O (ppm): 1,45 (10 H, s) $(\text{CH}_2)_5$; 2,55 (2 H, s) $\text{CH}_2\text{-CO}$; 3,1 (2 H, s) $\text{CH}_2\text{-N}$; 3,7 (3 H, s) OCH_3 . Durch Kochen mit konz. Salzsäure wurde der Ester in das Hydrochlorid der Aminosäure 40, Smp. 127-132°, in 88,5 % Ausbeute zurückverwandelt.

γ -Dimethylamino- β,β -pentamethylen-buttersäure-hydrochlorid 41 wurde in Abänderung der Vorschrift von Seckinger [6] durch Druckhydrierung von 74,6 g (0,36 Mol) γ -Aminosäurehydrochlorid 40 in einer Lösung von 222 g (2,9 Mol) 40 %igem Formalin in 550 ml bidest. Wasser in Gegenwart von 14,9 g 10-proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur und 100 atü im Autoklaven hydriert. Zur Kristallisation wurde die rohe Dimethylaminosäure 41 zuerst in 400 ml Aceton aufgeschlämmt und bei Siedehitze mit Methanol in Lösung gebracht. Dann wurde bis zur beginnenden Trübung mit abs. Aether versetzt und die ausgefallenen Kristalle abgenutscht. Erneutes Versetzen der Mutterlauge mit abs. Aether ergab eine zweite und dritte Fraktion, insgesamt 66,3 g (78 %) DC-einheitliche Dimethylaminosäure 41. Smp. 139-143°. (Lit. [6] 80 %; Smp. 137-142°). IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 3400 (OH), 2740 u. 2720 (Bohlmann-Banden), 1720 (C=O).

γ -Dimethylamino- β,β -pentamethylen-buttersäure-hydrochlorid 41 wurde nach der Vorschrift von Seckinger [14] synthetisiert.

Zu einer aus 5,71 g (816 mGr.-Atom) Lithium in 400 ml abs. Aether und 58,4 g (411 mMol) frisch destilliertem Methyljodid in 300 ml abs. Aether unter Stickstoff bereiteten Methyllithium-Lösung wurden bei 0° portionenweise 16,1 g (68,5 mMol) γ -Dimethylamino- β,β -pentamethylenbuttersäure-hydrochlorid 41 während einer Std. zugegeben. Nach dreistündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 140 ml Wasser zer setzt. Die wässrige Phase wurde mit Aether extrahiert, die Aetherextrakte mit K_2CO_3 getrocknet und der Aether über eine Kolonne abdestilliert. Destillation am Wasserstrahlvakuum lieferte neben einem höher siedenden Anteil (vgl. unten) 9,91 g (73 %) Aminoketon 42 als farblose Flüssigkeit, Sdp. 120-122°/12 Torr. (Lit. [14] 79 %; Sdp. 123°/13 Torr). IR.-Spektrum, Film (cm^{-1}): 1715 (C=O), 2825 u. 2780 (Bohlmann-Banden). NMR.-Spektrum in CCl_4 (ppm): 1,38 (10 H, m) $(CH_2)_5$; 2,02 (3 H, s) CH_3-CO ; 2,18 (6 H, s) $(CH_3)_2N$; 2,29 (2 H, s) CH_2-CO ; 2,40 (2 H, s) CH_2-N .

$C_{12}H_{23}NO$	Ber.	C	73,04	H	11,75	N	7,10 %
(197,31)	Gef.	C	72,87	H	11,56	N	6,96 % *)

5-Dimethylamino-2-methyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 43

Die Destillation des obigen Rückstandes im Hochvakuum ergab ausser einem Vorlauf von Aminoketon 42 485 mg (3,4 %) Alkohol 43 als farbloses Oel, Sdp. 62-63°/0,035 Torr. (Lit. [6] Sdp. 74-76°/0,05 Torr). IR.-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 3130 (OH), 2820 u. 2780 (Bohlmann-Banden), 1380 u. 1360 (d, $(CH_3)_2C$). NMR.-Spektrum in CCl_4 (ppm): 1,15 (6 H, s) $(CH_3)_2C-O$; 1,45 (10 H, s) $(CH_2)_5$; 1,59 (2 H, s) CH_2-C-O ; 2,30 (8 H, s) $(CH_3)_2N-CH_2$; 6,5 (1 H, b) OH. Auf Zugabe von D_2O verschwindet das Signal bei 6,5 ppm.

) Analysenwerte mit () sind aus dem Arbeitsbericht von Dr. K. Seckinger [14] entnommen.

N,N,2-Trimethyl-4,4-pentamethylen-2-hydroxy-pyrrolidinium-chlorid 42b

0,5 g (2,5 mMol) 5-Dimethylamino-4,4-pentamethylen-pentan-2-on 42 wurden in 10 ml abs. Aether gelöst und tropfenweise mit HCl in abs. Aether versetzt. Die ausgefallenen Kristalle, 0,53 g (90 %) von 42b, wurden abgemutscht. IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 3160 (OH). NMR.-Spektrum in CDCl_3 (ppm): 1,50 (13 H, m) $(\text{CH}_2)_5$ und $\text{CH}_3\text{-C-O}$; 2,20 (2 H, s) $\text{CH}_2\text{-C-O}$; 2,93 (6 H, t) $(\text{CH}_3)_2\text{N}$; 3,18 u. 3,45 (2 H, 2 d) $\text{CH}_2\text{-N}$; 10-11 (1 H, b) OH. Auf Zugabe von D_2O verschwindet das Signal bei 10 ppm.

Aus Methanol/Aether weisse Kristalle, Smp. 141-142°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NOCl}$	Ber.	C	61,65	H	10,63	N	5,99 %
(233,78)	Gef.	C	61,39	H	10,63	N	6,20 %

Wurden 250 mg des Salzes 42b in 5 ml Eiswasser gelöst, mit festem K_2CO_3 versetzt (pH 10) und mit Aether extrahiert, so resultierten 159 mg (76 %) Aminoketon 42.

5-Dimethylamino-2-phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 45 wurde nach Seckinger [14] wie folgt hergestellt.

Zu 3,48 g (496 mGr.-Atom) fein zerschnittenem Lithiumdraht in 50 ml abs. Aether wurde unter Stickstoff eine Lösung von 39,0 g (248 mMol) Brombenzol in 100 ml abs. Aether während 2 Std. bei Raumtemperatur zugetropft. Anschliessend wurde während 1 3/4 Std. bei RT weitergerührt. Zur dunkelbraunen Reaktionslösung wurden dann 4,9 g (24,8 mMol) 5-Dimethylamino-4,4-pentamethylen-pentan-2-on 42 in 50 ml Aether während 40 Min. zugetropft. Nach zweistündigem Kochen unter Rückfluss wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 50 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung und 50 ml Wasser versetzt,

die Aetherphase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 100 ml Aether extrahiert. Die Aetherextrakte wurden auf ca. 100 ml eingengt und dreimal mit je 50 ml 2 N Salzsäure extrahiert. Die vereinigten Salzsäure-Auszüge wurden mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung alkalisch gestellt und die freie Base 45 durch dreimalige Extraktion mit je 100 ml Aether isoliert. Der nach dem Trocknen (mit K_2CO_3) und Abdestillieren des Aethers über eine Vigreux-Kolonnen erhaltene Rückstand ergab bei der Hochvakuumdestillation 5,2 g (76 %) Alkohol 45 als gelbliches, viskoses Öl, Sdp. 108-112°/0,02 Torr. (Lit. [14] 66,5 %). Nach längerem Aufbewahren bei -10° kristallisierte der Alkohol 45 zu einer weissen, zerfliesslichen Masse. IR.-Spektrum, Film (cm^{-1}): 3080 (OH), 2825 und 2780. (Bohlmann-Banden). NMR.-Spektrum in CCl_4 (ppm): 1,38 (13 H, m) $(CH_2)_5$ und CH_3-C-O ; 1,90 und 2,09 (2 H, 2 s) CH_2-C-O ; 2,17 und 2,27 (2 H, 2 s) CH_2-N ; 2,3 (6 H, s) $(CH_3)_2N$; 7,0-7,5 (5 H, m) C_6H_5 ; 8,0 (1 H, b) OH. Auf Zugabe von D_2O verschwindet das Signal bei 8,0 ppm.

$C_{18}H_{26}NO$	Ber.	C	73,49	H	10,61	N	5,09 %
(275,42)	Gef.	C	78,37	H	10,62	N	5,04 % *)

5-Dimethylamino-2-(m-methyl-phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 44 wurde nach Seckinger [14] wie folgt hergestellt.

Aus 3,36 g (480 mGr.-Atom) Lithium in 70 ml abs. Aether und 41,0 g (240 mMol) m-Bromtoluol in 100 ml abs. Aether wurde wie üblich eine Tollyllithium-Lösung bereitet [47]. Dazu wurden 5,91 g (30 mMol) Aminoketon 42 in 50 ml abs. Aether bei Zimmertemperatur zugetropft. Die dunkelbraune Reaktionslösung wurde während 2 Std. refluxiert. Die Zersetzung und die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgten wie beim

Alkohol 45. Die Hochvakuumdestillation ergab 6,04 g (69,7%) Alkohol 44 als leicht hellgelbes, viskoses Oel, Sdp. 133-135°/0,4 Torr. (Lit. [14] 54 %). IR.-Spektrum, Film (cm^{-1}): 3080 (OH), 2825 u. 2780 (Bohlmann-Banden). NMR.-Spektrum in CDCl_3 (ppm): 1,35 (10 H, m) $(\text{CH}_2)_5$; 1,50 (3 H, s) $\text{CH}_3\text{-C-O}$; 1,94 u. 2,13 (2 H, 2 s) $\text{CH}_2\text{-C-O}$; 2,26 (3 H, s) Ar-CH_3 ; 2,19 u. 2,29 (2 H, 2 s) $\text{CH}_2\text{-N}$; 2,30 (6 H, s) $(\text{CH}_3)_2\text{N}$; 6,8-7,4 (4 H, m) C_6H_4 ; 8,7-9,5 (1 H, b) OH. Auf Zugabe von D_2O verschwindet das Signal bei 8,7-9,5 ppm.

$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}$	Ber.	C	78,84	H	10,80	N	4,84 %
(289,45)	Gef.	C	78,99	H	10,88	N	4,85 % *)

5-Dimethylamino-2-(m-fluoro-)phenyl-4,4-pentamethylen-
pentan-2-ol 47

10 ml (20,8 mMol) einer 2,08-molaren n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan wurden mit 80 ml abs. Aether und anschließend bei -45° mit 4,37 g (25 mMol) m-Fluorbrombenzol in 50 ml abs. Aether unter Rühren versetzt. Nach 45 Min. Rühren bei -45° wurden 1,025 g (5,2 mMol) Aminoketon 42 in 25 ml abs. Aether zugetropft ^{a)}. Die Reaktionslösung wurde während 5 Std. bei -40° gerührt, hydrolysiert und wie bei Verbindung 45 beschrieben aufgearbeitet. Die Hochvakuumdestillation ergab 1,12 g (73,8 %) Alkohol 47 als farbloses, viskoses Oel, Sdp. 112,5-114°/0,05 Torr. IR.-Spektrum, Film (cm^{-1}): 3080 (OH), 2825 u. 2780 (Bohlmann-Banden). NMR.-Spektrum in CDCl_3 (ppm): 1,35 (10 H, m) $(\text{CH}_2)_5$; 1,47 (3 H, s) $\text{CH}_3\text{-C-O}$; 1,97 u. 2,11 (2 H, 2 s) $\text{CH}_2\text{-C-O}$; 2,21 u. 2,30 (2 H, 2 s) $\text{CH}_2\text{-N}$; 2,32 (6 H, s) $(\text{CH}_3)_2\text{N}$; 6,7-7,5 (4 H, m) C_6H_4 ; 9,3-9,6 (1 H, b) OH. Auf Zugabe von D_2O verschwindet das Signal bei 9,3-9,6 ppm.

a) nähere experimentelle Einzelheiten siehe Verbindung 53

Zur Analyse wurde eine Probe im Kugelrohr destilliert.
Sdp. 110°/0,06 Torr.

$C_{18}H_{28}NOF$	Ber.	C	73,68	H	9,62	N	4,77 %
(293,41)	Gef.	C	73,74	H	9,90	N	4,69 %

5-Dimethylamino-2-(m-methoxy-)phenyl-4,4-pentamethylen-
pentan-2-ol 46

10 ml (21,28 mMol) einer 2,128-molaren n-Butyllithium-Lösung in Hexan wurden in 80 ml abs. Aether mit 4,77 g (25,5 mMol) m-Bromanisol ^{a)} in 50 ml Aether wie bei Verbindung 47 bei -45° umgesetzt. Nach Zugabe von 1,048 g (5,32 mMol) Aminoketon 42 in 25 ml abs. Aether wurde 6 Std. bei -40° gerührt und wie beim Alkohol 47 hydrolysiert und aufgearbeitet. Die Hochvakuumdestillation ergab zwei Fraktionen; die erste Fraktion, 0,74 g Oel vom Sdp. 87-89°/0,03 Torr, bestand aus 1-Dimethylamino-2,2-pentamethylen-4-methyl-octan-4-ol 55. IR.-Spektrum, Film (cm⁻¹): 3100 breit (OH), 2825 u. 2780 (Bohlmann-Banden). NMR.-Spektrum in CCl₄ (ppm): 1,45 (22 H, m) CH₃, CH₂, CH; 2,04 u. 2,21 (2 H, 2 s) CH₂-C-O; 2,28 (8 H, m) (CH₃)₂N-CH₂; 6,5 (1 H, b) OH. Auf Zugabe von D₂O verschwindet das Signal bei 6,5 ppm. Die zweite Fraktion, 0,90 g Oel vom Sdp. 127-129°/0,03 Torr, bestand aus dem Alkohol 46, Ausbeute 55,6 %. IR.-Spektrum, Film (cm⁻¹): 3080 (OH), 2825 u. 2780 (Bohlmann-Banden), 1250 u. 1045 (Ar-O-C). NMR.-Spektrum in DMSO (ppm): 1,35 (13 H, m) (CH₂)₅ und CH₃-C-O; 1,88 u. 2,06 (2 H, 2 s) CH₂-C-O; 2,22 (8 H, m) (CH₃)₂N-CH₂; 3,72 (3 H, s) Ar-OCH₃; 6,5-7,2 (4 H, m) C₆H₄; 8,25 (1 H, b) OH. Auf Zugabe von D₂O verschwindet das Signal bei 8,25 ppm.

a) hergestellt aus m-Bromphenol

Zur Analyse wurde eine Probe im Kugelrohr destilliert.
Sdp. 120°/0,06 Torr.

$C_{19}H_{31}NO_2$	Ber.	C	74,71	H	10,23	N	4,59 %
(305,45)	Gef.	C	74,80	H	10,45	N	4,79 %

m-Bromanisol 54 wurde nach einer modifizierten Vorschrift von S. Natelson und S. Gottfried [21] hergestellt. Zur eisgekühlten Lösung von 34,5 g (0,20 Mol) m-Bromphenol in 272 ml 1 N Natronlauge (0,272 Mol) wurden 29,6 g (0,235 Mol) gereinigtes Dimethylsulfat ^{a)} unter starkem Rühren zutropft. Die alkalisch reagierende Lösung wurde anschließend während 2 Std. auf 80° erwärmt, um überschüssiges Dimethylsulfat zu zerstören (nötigenfalls noch mehr NaOH zugeben, um ein alkalisches Milieu zu gewährleisten). Das mit Aether extrahierte Rohprodukt wurde zweimal mit 1 N NaOH, dann mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen mit $MgSO_4$ wurde der Aether am Rotationsverdampfer abdestilliert. Destillation des Rohproduktes ergab 45,2 g (84,5 %) m-Bromanisol als farblose Flüssigkeit; Sdp. 89,5-92°/11,5 Torr. (Lit. [21] 90 %; Sdp. 105°/16 Torr). IR.-Spektrum, Film (cm^{-1}): 1590, 1575 u. 1480 (Aromat), 1250 u. 1040 (Ar-O-C), 770 u. 680 (CH arom. m-subst.).

1-(m-Fluor-phenyl-)cyclohexanol 53 wurde in Anlehnung an eine von H. Gilman [20] angegebene allgemeine Methode synthetisiert.

In einen mit 99,99 %igem Stickstoff gespülten 750 ml Sulfierkolben, versehen mit einem Tropftrichter mit Druckausgleich, einem Tieftemperatur-Thermometer, N_2 -Ein-

a) Käufliches Dimethylsulfat wurde mit K_2CO_3 getrocknet und destilliert; Sdp. 75-76°/13,5 Torr.

und Auslass und einer Gummimembran, wurden 170 ml abs. Aether vorgelegt. Unter Rühren wurden durch die Membran mit einer Spritze 22,1 ml (46 mMol) einer 2,08-molaren n-Butyllithium-Lösung in Hexan ^{a)} zugegeben. Dann wurde die klare Lösung auf -45° abgekühlt und tropfenweise mit 9,66 g (55 mMol) m-Fluorbrombenzol in 100 ml abs. Aether während einer Std. versetzt. (Die Temperatur ist während des ganzen Reaktionsablaufes zwischen -45 und -40° zu halten). Nach 45 Min. Rühren wurden 2,26 g (23 mMol) destilliertes Cyclohexanon in 50 ml abs. Aether während 25 Min. zugetropft. Nach 5 1/2-stündigem Rühren bei -40° zeigte eine Probe einen positiven Gilman-Test [49]. Nach Hydrolyse der Reaktionslösung mit 50 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung wurde das Rohprodukt durch Extraktion mit Aether, anschliessendes Trocknen mit K₂CO₃ und Abdestillieren des Aethers über eine Vigreux-Kolonne isoliert. Die Hochvakuumdestillation gab als Hauptfraktion (Sdp. 77,5-78,5°/0,07 Torr) 3,77 g (84,5 %) 1-(m-Fluorphenyl)-cyclohexanol 53 als farblose viskose Flüssigkeit, die nach längerem Stehen zu einer weissen Kristallmasse vom Smp. 55-56° erstarrte. IR.-Spektrum, Film (cm⁻¹): 3400-3300 (OH), 3050 (arom. CH), 1615, 1590, 1490 u. 1440

a) Der Gehalt der käuflichen n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan wurde durch doppelte Titration nach Gilman und Haubein [48] bestimmt. Um den Gesamtalkaligehalt zu ermitteln, hydrolysiert man einen ersten aliquoten Teil (ca. 0,5 ml) und titriert mit 0,1 N Salzsäure gegen Phenolphthalein. Ein gleicher aliquoter Teil wird mit einer Spritze in einen mit N₂ gefüllten Dreihalskolben gebracht, in dem sich eine Lösung von 1 ml Benzylchlorid in 10 ml abs. Aether befindet. Nach ca. 2 Min. fügt man 10 ml dest. Wasser hinzu und titriert wie zuvor. Damit erfasst man den Gehalt an freiem Alkali. Der Unterschied der beiden Titrationswerte stellt den Gehalt an Butyllithium dar.

(arom. C=C), 785 u. 695 (arom. CH m-subst.). NMR.-Spektrum in DMSO (ppm): 1,6 (10 H, breites s) (CH₂)₅; 4,75 (1 H, s) OH; 7,0-7,5 (5 H, m) C₆H₅. Auf Zugabe von D₂O verschwindet das Signal bei 4,75 ppm.

C ₁₂ H ₁₅ OF	Ber.	C	74,20	H	7,78 %
(194,25)	Gef.	C	74,33	H	8,00 %

p-Toluolsulfonat von 5-Dimethylamino-2-phenyl-4,4-pentamethylen-pentyl-2-p-nitrobenzoat 26 (Kalium-Methode)

167 mg (4,25 mMol) Kalium wurden in Xylol pulverisiert. Dann wurde das Xylol durch 15 ml abs. Aether ersetzt und eine Lösung von 688 mg (2,5 mMol) 5-Dimethylamino-2-phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 45 in 5 ml abs. Aether zuge- tropft. Nach 4-stündigem Rühren wurde das gebildete Kalium- salz mit 464 mg (2,5 mMol) p-Nitrobenzoylchlorid in 10 ml abs. Aether versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 0° gerührt und das nicht reagierte Kalium und das KCl unter Stickstoff über Celite abgenutscht. Das klare, gelb gefärbte Filtrat wurde mit einer Lösung von wasserfreier p-Toluolsulfonsäure in Aceton tropfenweise bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Der gelbliche Niederschlag von 26b, 331 mg (55 %), wurde abgenutscht und aus Aceton/Aether umkristallisiert. Smp. 120,5-121,5°. IR.-Spektrum in CHCl₃ (cm⁻¹): 2700-2500 (NH), 1725 (C=O), 1530 u. 1350 (Ar-NO₂), 1275 (C-O-C), 1030 u. 1010 (SO₃⁻).

C ₃₂ H ₄₀ N ₂ O ₇ S	Ber.	C	64,41	H	6,76	N	4,70 %
(596,73)	Gef.	C	64,19	H	6,96	N	4,57 %

Hydrochlorid von 5-Dimethylamino-2-phenyl-4,4-pentamethylen-
pentyl-2-p-nitrobenzoat 26 (Butyllithium-Methode)

In einem 200 ml Vierhalskolben, der mit einer Gummimembran, Tropftrichter, Magnetrührer, N₂-Ein- und Auslass versehen war, wurden 1,375 g (5 mMol) Alkohol 45 in 100 ml n-Hexan vorgelegt. Unter Rühren wurden durch die Membran 2,60 ml (5 mMol) einer 1,92-molaren n-Butyllithium-Lösung in Hexan eingespritzt. Nach einstündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde die Lösung auf 0° abgekühlt und 927,5 mg (5 mMol) p-Nitrobenzoylchlorid in 25 ml abs. Aether zugetropft (Dauer 1/2 Std.). Dabei wurde die Lösung durch ausgefallenes LiCl milchig trüb. Nach Entfernung der Eiskühlung wurde die Reaktionslösung 6 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, mit 60 ml CHCl₃ versetzt und filtriert. Der Rückstand wurde mit ca. 100 ml heissem Petroläther gut nachgewaschen. Eindampfen der vereinigten Filtrate am RV bei 0-10° ergab ein gelbes Öl, das in 200 ml abs. Aether gelöst und vom Unlöslichen abfiltriert wurde. Das klare, leicht hellgelb gefärbte Filtrat wurde tropfenweise mit HCl in abs. Aether versetzt (Ueberschuss an HCl vermeiden) und der hellgelbe Niederschlag von 1,79 g (77,6 %) p-Nitrobenzoat-hydrochlorid 26a in 30 ml heissem Aceton aufgeschlämmt und mit ca. 8 ml heissem Methanol gelöst. Darauf wurde die klare Lösung mit abs. Aether bis zur beginnenden Trübung versetzt und erkalten lassen. Es wurden 1,41 g reines 26a als feine, gelbliche Kristalle erhalten, Smp. 138-141° (Zers.). Die Ausbeuten betrugen bei mehreren Ansätzen zwischen 75 und 90 %. IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm⁻¹): 1725 (C=O), 1605 (arom. C=C), 1530 u. 1350 (Ar-NO₂), 1272 (C-O-C). NMR.-Spektrum in DMSO (ppm): 1,40 (10 H, m) (CH₂)₅; 2,15 (3 H, s) CH₃-C-O; 2,44 (2 H) CH₂-C-O; 2,70 (6H, s) (CH₃)₂N⁺; 3,20 (2 H) CH₂-N⁺; 7,1-7,6 (5 H, m) C₆H₅; 8,28 (4 H, s) C₆H₄-NO₂.

$C_{25}H_{33}N_2O_4Cl$	Ber.	C	65,13	H	7,22	N	6,08 %
(461,00)	Gef.	C	64,89	H	7,45	N	6,09 %

Hydrochlorid von 5-Dimethylamino-2-(m-methyl-)phenyl-4,4-pentamethylen-pentyl-2-p-nitrobenzoat 25

1,445 g (5 mMol) 5-Dimethylamino-2-(m-methyl-)phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 44 wurden wie bei Verbindung 26a beschrieben mit 2,60 ml (5 mMol) n-Butyllithium-Lösung in das Alkoholat übergeführt, das anschliessend mit 928 mg (5 mMol) p-Nitrobenzoylchlorid zum Ester umgesetzt wurde. Die Aufarbeitung wie bei 26a lieferte 1,57 g (66 %) rohes Hydrochlorid 25a. Aus Aceton/Methanol/Aether 1,36 g (87 %), Smp. 128-130,5° (Zers.). IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 1725 (C=O), 1609 (arom. C=C), 1525 u. 1353 (Ar-NO₂), 1275 (C-O-C). NMR.-Spektrum in DMSO (ppm): 1,40 (10 H, m) (CH₂)₅; 2,12 (3 H, s) CH₃-C-O; 2,28 (3 H, s) Ar-CH₃; 2,4 (2 H) CH₂-C-O; 2,7 (6 H, breites s) (CH₃)₂N⁺; 3,2 (2 H, breites s) CH₂-N⁺; 6,9-7,4 (4 H, m) C₆H₄; 8,28 (4 H, s) C₆H₄-NO₂.

$C_{26}H_{35}N_2O_4Cl$	Ber.	C	65,74	H	7,43	N	5,90 %
(475,03)	Gef.	C	66,00	H	7,69	N	5,93 %

Hydrochlorid von 5-Dimethylamino-2-(m-methoxy-)phenyl-4,4-pentamethylen-pentyl-2-p-nitrobenzoat 27

745 mg (2,44 mMol) 5-Dimethylamino-2-(m-methoxy-)phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 46 wurden wie bei Verbindung 26a mit 1,27 ml (2,44 mMol) n-Butyllithium-Lösung und anschliessend mit 453 mg (2,44 mMol) p-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt. Die Aufarbeitung wie bei 26a

lieferte 849 mg (71,0 %) rohes Hydrochlorid 27a. Aus Aceton/Methanol/Aether 705 mg (83 %) hellgelbes Hydrochlorid 27a, Smp. 134-138° (Zers.). IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 1720 (C=O), 1607 (arom. C=C), 1528 u. 1352 (Ar-NO₂), 1270 (C-O-C). NMR.-Spektrum in DMSO (ppm): 1,41 (10 H, m) (CH₂)₅; 2,13 (3 H, s) CH₃-C-O; 2,45 (2 H) CH₂-C-O; 2,70 (6 H, s) (CH₃)₂N⁺; 3,20 (2 H) CH₂-N⁺; 3,73 (3 H, s) (Ar-OCH₃); 6,7-7,3 (4 H, m) C₆H₄; 8,28 (4 H, s) C₆H₄-NO₂.

C ₂₆ H ₃₅ N ₂ O ₅ Cl	Ber.	C	63,60	H	7,18	N	5,71 %
(491,03)	Gef.	C	63,88	H	7,35	N	5,67 %

Hydrochlorid von 5-Dimethylamino-2-(m-fluoro-)phenyl-4,4-pentamethylen-pentyl-2-p-nitrobenzoat 28

879 mg (3 mMol) 5-Dimethylamino-2-(m-fluoro-)phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 47 wurden mit 1,56 ml (3 mMol) n-Butyllithium-Lösung und anschliessend mit 557 mg (3 mMol) p-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt. Die Aufarbeitung lieferte 1,23 g (86 %) rohes Hydrochlorid 28a. Nach Kristallisation aus Aceton/Methanol/Aether 1,04 g (85 %) leicht hellgelbliche Kristalle, Smp. 142-147° (Zers.). IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 1725 (C=O), 1609 u. 1592 (arom. C=C), 1531 u. 1353 (Ar-NO₂), 1274 (C-O-C). NMR.-Spektrum in DMSO (ppm): 1,43 (10 H, m) (CH₂)₅; 2,15 (3 H, s) CH₃-C-O; 2,45 (2 H) CH₂-C-O; 2,75 (6 H, b) (CH₃)₂N⁺; 3,2 (2 H, b) CH₂-N⁺; 7,0-7,5 (4 H, m) C₆H₄F; 8,30 (4 H, s) C₆H₄-NO₂.

C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₄ FCl	Ber.	C	62,69	H	6,74	N	5,84 %
(479,00)	Gef.	C	62,46	H	6,90	N	5,99 %

5-Dimethylamino-2-phenyl-4,4-pentamethylen-pent-2-en und
-pent-1-en 58 und 59

Eine Lösung von 825 mg (3 mMol) 5-Dimethylamino-2-phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 45 in 75 ml abs. Aether wurde unter Eiskühlung mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Dabei fiel zuerst das Hydrochlorid des Aminoalkohols aus, das sich beim weiteren Einleiten von HCl auflöste. Die gesättigte, klare Lösung wurde während 2 Tagen bei Zimmertemperatur in einem gut verschlossenen Schliffkolben aufbewahrt. Nach Zugabe von 75 ml abs. Benzol wurde am RV eingedampft und diese Operation einmal wiederholt. Der klebrige Rückstand lieferte nach Lösen in 30 ml heissem Aceton und Fällen mit abs. Aether (ca. 150 ml) 733 mg (95 %) eines Gemisches der Hydrochloride der beiden isomeren Amino-Olefine 58 und 59. Aus Aceton/Aether weisse glitzernde Blättchen, Smp. im zugeschmolzenen Kapillarrohr 179-182° (Zers.).

$C_{18}H_{28}NCl$	Ber.	C	73,56	H	9,60	N	4,77	Cl	12,06 %
(293,87)	Gef.	C	73,78	H	9,50	N	4,98	Cl	11,81 %

Zur Gewinnung der freien Basen 58 und 59 wurde eine Lösung von 600 ml des obigen Hydrochlorid-Gemisches in 20 ml Eiswasser mit K_2CO_3 -Lösung alkalisch gestellt und mit Aether extrahiert. Eindampfen ergab 493 mg (94 %) 58 und 59 als leicht hellgelbes Öl. Die gaschromatographische Analyse (Säule 2,5 % SE 52 auf Chromosorb G /160°) ergab das Vorliegen eines Gemisches von 38 % des Δ^2 -Olefins 58 und 62 % des Δ^1 -Olefins 59 (Zuordnung mit Hilfe des NMR.-Spektrums). IR.-Spektrum, Film (cm^{-1}): 3020 (C=CH), 2920 u. 2775 (Bohlmann-Banden), 1620 (C=C), 1610 u. 1580 (arom. C=C). NMR.-Spektrum in CCl_4 (ppm): 1,30 (10 H, m) $(CH_2)_5$; 2,03 (1,24 H,

s) 62 % $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$; 2,11 (1,14 H, d, $J=1$) 38 % $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$; 2,2 (6 H) $(\text{CH}_3)_2\text{N}$; 2,35 u. 2,58 (2 H, 2 s) $\text{CH}_2\text{-N}$; 5,00 u. 5,18 (1,24 H, 2 d, $J=2$) 62 % $\text{CH}_2=\text{C}$; 5,48 (0,38 H, d, $J=1$) 38 % $\text{CH}=\text{C}$; 7,23 (5 H, m) C_6H_5 .

5-Dimethylamino-2-(m-methyl-)phenyl-4,4-pentamethylen-pent-2-en und -pent-1-en 56 und 57

Aus 289 mg (1 mMol) 5-Dimethylamino-2-(m-methyl-)phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 44 wurden wie oben mit HCl in abs. Aether die Hydrochloride der isomeren Amino-Olefine 56 und 57 gewonnen. Nach Kristallisation erhielt man 239 mg (78 %) 56a und 57a als weisse, hygroskopische Kristalle. Aus Aceton/Aether Kristalle, welche bei 138° sintern und zwischen 152 und 155° unter Zers. schmelzen (im zugeschmolzenen Kapillarrohr).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NCl}$ Ber. C 74,11 H 9,82 N 4,50 Cl 1,57
(307,90) Gef. C 74,23 H 9,84 N 4,71 Cl 1,28 %

Wie bei den Verbindungen 58 und 59 wurden aus 90 mg Hydrochlorid 56a und 57a das Gemisch der isomeren Amino-Olefine 56 und 57 als farbloses Öl isoliert: 67 mg (85 %). Die gaschromatographische Analyse (Säule 2,5 % SE 52/150°) ergab das Vorliegen eines Gemisches von 25 % des Δ^2 -Olefins 56 und 75 % des Δ^1 -Olefins 57. IR.-Spektrum, Film (cm^{-1}): 3080 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 2820 u. 2780 (Bohlmann-Banden), 1620 ($\text{C}=\text{C}$), 1610 u. 1580 (arom. $\text{C}=\text{C}$). NMR.-Spektrum in CCl_4 (ppm): 1,33 (10 H, m) $(\text{CH}_2)_5$; 2,1 (2,25 H, m) 25 % $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$ u. 75 % $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$; 2,20 (6 H) $(\text{CH}_3)_2\text{N}$; 2,32 (3 H, s) Ar-CH_3 ; 2,41 u. 2,62 (2 H, 2 s) $\text{CH}_2\text{-N}$; 5,03 u. 5,13 (1,5 H, 2 d) 75 % $\text{CH}_2=\text{C}$; 5,47 (0,25 H, d) 25 % $\text{C}=\text{CH}$; 6,9-7,3 (4 H, m) C_6H_4 .

5-Dimethylamino-2-(m-methoxy-)phenyl-4,4-pentamethylen-
pent-2-en und -pent-1-en 60 und 61

Aus 319 mg (1,045 mMol) 5-Dimethylamino-2-(m-methoxy-)phenyl-4,4-pentamethylen-pentan-2-ol 46 wurden wie oben mit HCl in abs. Aether 282 mg (83,5 %) eines Gemisches der Hydrochloride der Amino-Olefine 60 und 61 gewonnen. Aus Aceton/Aether filzartige, weisse Kristalle, Smp. im zugeschmolzenen Kapillarrohr 162,5-166,5° (Zers.).

$C_{19}H_{30}NOCl$	Ber.	C	70,45	H	9,34	N	4,32	Cl	10,94 %
(323,90)	Gef.	C	70,37	H	9,08	N	4,48	Cl	11,15 %

Aus 150 mg des obigen Hydrochlorid-Gemisches wurden die freien Basen als farbloses Oel erhalten: 119 mg (89,5 %). Die gaschromatographische Analyse (Säule 2,5 % SE 52/180°) ergab das Vorliegen eines Gemisches von 66 % des Δ^2 -Olefins 60 und 34 % des Δ^1 -Olefins 61. IR.-Spektrum, Film (cm^{-1}): 3080 ($C=CH_2$), 2820 u. 2780 (Bohlmann-Banden), 1620 ($C=C$), 1600 u. 1530 (arom. $C=C$), 1220 u. 1040 (Ar-O-). NMR.-Spektrum in CCl_4 (ppm): 1,32 (10 H, m) $(CH_2)_5$; 2,05 (0,68 H) 34 % $CH_2-C=C$; 2,10 (1,98 H, d) 66 % $CH_3-C=C$; 2,19 u. 2,26 (6 H) $(CH_3)_2N$; 2,37 u. 2,58 (2 H, 2 s) CH_2-N ; 3,76 (3 H, s) Ar- OCH_3 ; 5,00 u. 5,18 (0,68 H, 2 d) 34 % $CH_2=C$; 5,5 (0,66 H, d) 66 % $CH=C$; 6,5-7,2 (4 H, m) C_6H_4 .

Die Synthese der homomorphen Verbindungen über die Verbindungen 62, 63, 65 und 65a erfolgte mit geringfügigen Änderungen nach den Vorschriften von K. Seckinger [6] [14] ^{a)}.

5-Methyl-3,3-pentamethylen-hexansäuremethylester 66 wurde nach einer leicht abgeänderten Vorschrift von Seckinger [6] synthetisiert. 120 g (0,571 Mol) der isomeren 5-Methyl-3,3-pentamethylen-hexensäuremethylester 65 und 65a wurden in 1200 ml Eisessig mit 1,2 g Platinoxid während 22 Std. bei Normaldruck und -Temperatur hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge von 13,5 Litern Wasserstoff wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat am RV zur Trockne verdampft. Der flüssige Rückstand wurde in Aether aufgenommen, die Lösung zweimal mit je 120 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Ausbeute 117,7 g (97 %) roher Methylester 66. IR.-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 1735 (C=O).

5-Methyl-3,3-pentamethylen-hexansäure 67 wurde nach den Angaben von Seckinger [14] synthetisiert. 320,6 g (1,62 Mol) des rohen 5-Methyl-3,3-pentamethylen-hexensäuremethylesters 66 wurden in 800 ml Aethanol gelöst und nach Zugabe von 289 g (5,17 Mol) KOH in 600 ml Wasser 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde am RV eingedampft, der Rückstand zwischen Aether und 1250 ml Wasser verteilt, die wässrige Lösung mit konz. Salzsäure auf pH 1 angesäuert und die Säure 67 durch dreimalige Extraktion mit Aether isoliert. Nach dem Trocknen mit MgSO_4

a) Die mehrstufige Synthese wurde von Herrn Rolf Biemann, Laborant am Institut für Organische Chemie, ausgeführt, wofür ihm auch an dieser Stelle gedankt sei.

wurde das Lösungsmittel über eine Kolonne abdestilliert. Destillation ergab die kristalline Säure 67, Sdp. 136-140°/0,02 Torr, Ausbeute 88,4 %. (Lit. [14] 86,5 %). IR.-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 3100 breit u. 940 (OH), 1700 (C=O).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$	Ber.	C	72,68	H	11,18 %
(198,31)	Gef.	C	72,52	H	11,00 % *)

6-Methyl-4,4-pentamethylen-heptan-2-on 68 wurde nach Seckinger [14] hergestellt. Zu 37 g (5,30 Mol) fein zerschnittenem Lithiumdraht in 1000 ml abs. Aether wurden innerhalb 8 Std. 380 g (2,68 Mol) Methyljodid in 1000 ml abs. Aether zugetropft. Die Lösung wurde während einer Std. unter Rückfluss erhitzt und unter Eiskühlung tropfenweise mit 88,4 g (0,446 Mol) 5-Methyl-3,3-pentamethylenhexansäure 67 in 880 ml abs. Aether versetzt. Nach 3 1/2-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch bei 0° mit 920 ml Wasser versetzt, die Aetherphase abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit Aether extrahiert und die vereinigten Aetherextrakte nach dreimaligem Waschen mit je 500 ml 1 N NaOH und mit Wasser bis neutral (3 mal) mit MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 90,2 g einer gelben Flüssigkeit erhalten, welche auf Grund der gaschromatographischen Untersuchung (4 % SE 30/120°) aus einem Gemisch von Keton 68 und Alkohol 69 im Verhältnis 3,4 : 1 bestand.

Die Reinigung erfolgte über das Semicarbazon (Lit. [14]). Dazu wurden 23,5 g rohes Keton 68 in 235 ml Aethanol

Analysenwerte mit (*) bzw. (**) sind den Arbeitsberichten von Dr. K. Seckinger [14] bzw. R. Biemann [23] entnommen.

gelöst, mit 100 ml Wasser versetzt und die dabei entstandene Trübung mit 15,7 ml Alkohol beseitigt. (Zugabe von mehr Aethanol sollte vermieden werden, auch wenn die Trübung nicht vollständig verschwunden ist). Dann wurden 23,5 g Semicarbazid-Hydrochlorid und 35,0 g Natriumacetat zugegeben und die Reaktionslösung 10 Min. auf 70° erwärmt. Nach 17 Std. bei 0° wurde das Semicarbazon abfiltriert, im Vakuum-exsikkator über P_2O_5 getrocknet und aus 360 ml heissem Methanol umkristallisiert: 16,7 g (55,5 % bezogen auf Gemisch) farblose Kristalle 68a, Smp. 174-177°. IR.-Spektrum, KBr-Pille (cm^{-1}): 3460 (NH), 1685 (C=N, C=O), 1580 (NH).

$C_{14}H_{27}N_3O$ Ber. C 66,36 H 10,74 N 16,59 %
(253,38) Gef. C 66,31 H 10,77 N 16,78 % *)

16,7 g Semicarbazon 68a wurden durch dreistündiges Schütteln mit 250 ml halbkonzentrierter Salzsäure bei Zimmertemperatur hydrolysiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 12,1 g (93,7 %) Keton 68 als farblose Flüssigkeit zurück-erhalten, Sdp. 123-124°/13 Torr. IR.-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 1720 (C=O). NMR.-Spektrum in $CDCl_3$ (ppm): 0,85 u. 0,97 (6 H, d, J=6) $(CH_3)_2C$; 1,4 (13 H, breites s) CH_2 , CH; 2,10 (3 H, s) CH_3-CO ; 2,46 (2 H, CH_2 - O).

$C_{13}H_{24}O$ Ber. C 79,53 H 12,32 %
(196,32) Gef. C 79,74 H 12,33 % *)

2-Phenyl-6-methyl-4,4-pentamethylen-heptan-2-ol 72

Zu 3,56 g (0,51 Gr.-Atom) fein zerschnittenem Lithiumdraht in 100 ml abs. Aether wurden unter Stickstoff innerhalb 2 1/2 Std. bei Zimmertemperatur 40,0 g (0,255 Mol) Brombenzol in 50 ml abs. Aether zugetropft. Anschliessend wurde

während 1 1/2 Std. bei ZT gerührt, tropfenweise mit 5,0 g (0,0255 Mol) 6-Methyl-4,4-pentamethylen-heptan-2-on 68 in 50 ml abs. Aether (Dauer ca. 1/2 Std.) versetzt und während 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde unter Eiskühlung mit 40 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung, 15 ml Wasser und 200 ml Aether versetzt und solange bei ZT gerührt bis kein Lithium mehr vorhanden war. Die Aetherphase wurde abgetrennt und die klare, wässrige Phase mit Kochsalz gesättigt und zweimal mit Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherextrakte wurden mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Destillation am Hochvakuum lieferte 6,53 g (93,5 %) des viskosen Alkohols 72, Sdp. $110^\circ/0,005$ Torr. (Lit. [14] 87 %). IR.-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 3610 (OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}$	Ber.	C	83,15	H	11,02 %
(274,43)	Gef.	C	82,97	H	10,91 % *)

2-(m-methyl-)Phenyl-6-methyl-4,4-pentamethylen-heptan-2-ol
71

Zu 3,48 g (0,498 Mol) fein zerschnittenem Lithiumdraht in 100 ml abs. Aether wurden unter Stickstoff innerhalb 2 1/2 Std. bei Siedetemperatur 42,5 g (0,249 Mol) m-Bromtoluol in 50 ml abs. Aether zugetropft. Anschliessend wurde bei Siedetemperatur während 4 Std. gerührt. Darauf wurden 4,88 g (0,0249 Mol) Keton 68 in 50 ml abs. Aether innerhalb einer halben Std. zum siedenden Reaktionsgemisch getropft. Dann wurde die Lösung 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei Verbindung 72 beschrieben. Hochvakuumdestillation ergab 6,56 g (91,7 %) des Alkohols 71 als gelbe, viskose Flüssigkeit, Sdp. $115-116^\circ/0,02$ Torr. (Lit. [14] 62,6 %). IR.-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 3610 (OH).

$C_{20}H_{32}O$ Ber. C 83,27 H 11,18 %
(288,77) Gef. C 82,98 H 11,23 % *)

3-(m-methoxy-)-Phenyl-6-methyl-4,4-pentamethylen-heptan-2-ol 73

Zu 4,41 g (184 mMol) Magnesiumspänen in 70 ml abs. THF wurden unter Stickstoff innerhalb 2 1/2 Std. bei Zimmer-temperatur 31,3 g (167 mMol) m-Bromanisol in 35 ml abs. THF zugetropft. Anschliessend wurde die Lösung während 15 Min. unter Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen mit 3,28 g (16,7 mMol) Keton 68 in 35 ml abs. THF tropfenweise versetzt (Dauer 1/2 Std.) und noch 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Darauf wurde die Reaktionslösung unter Eiskühlung mit 40 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung sowie mit 100 ml Aether und 50 ml Wasser versetzt und wie bei Verbindung 72 aufgearbeitet. Hochvakuumdestillation lieferte 3,57 g (70,3 %) des Alkohols 73 als leicht gelbe, viskose Flüssigkeit, Sdp. 137-140°/0,02 Torr. (Lit. [14] 61 %). IR.-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 3610 (OH).

$C_{20}H_{32}O_2$ Ber. C 78,89 H 10,59 %
(304,46) Gef. C 78,81 H 10,37 % *)

3-m-fluoro-, Phenyl-6-methyl-4,4-pentamethylen-heptan-2-ol 74

Zu 6,73g(0,280 Mol) Magnesiumspänen in 80 ml abs. THF wurden unter Stickstoff innerhalb 4 1/2 Std. bei Zimmer-temperatur 44,6 g (0,255 Mol) m-Fluorbrombenzol in 40 ml abs. THF zugetropft und die Lösung während 15 Min. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurden 5,0 g (0,026 Mol) Keton 68 in 40 ml abs. THF bei Siedetemperatur während einer halben Std. zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 1/4 Std. unter

Rückfluss erhitzt und wie bei Verbindung 72 aufgearbeitet. Hochvakuumdestillation ergab 5,11 g (68,8 %) des Alkohols 74 als leicht gelbe, viskose Flüssigkeit, Sdp. 116°/0,02 Torr. (Lit. [14] 59,2 %). IR.-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 3620 (OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{OF}$	Ber.	C	78,03	H	9,99 %
(292,42)	Gef.	C	78,19	H	10,00 % **)

2-Phenyl-6-methyl-4,4-pentamethylen-heptyl--p-nitrobenzoat 32

234 mg (6 mMol) Kalium wurden unter Stickstoff in 20-30 ml abs. Xylol geschmolzen und durch heftiges Schütteln pulverisiert. Das Xylol wurde abpipettiert und durch 20 ml abs. Benzol ersetzt. Zu dem fein pulverisierten Kalium wurden nun innerhalb 45 Min. bei Zimmertemperatur 1,37 g (5 mMol) 2-Phenyl-6-methyl-4,4-pentamethylen-heptan-2-ol 72 in 10 ml abs. Benzol zugetropft. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 3 Std. 20 Min. bei ZT gerührt. Darauf wurden unter Eiskühlung 928 mg (5 mMol) p-Nitrobenzoylchlorid in 10 ml abs. Benzol während einer halben Std. zugegeben. Dabei färbte sich die Reaktionslösung rot, hellte sich jedoch gegen Ende der Zugabe wieder auf. Nach zweistündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde das unverbrauchte Kalium mit 1 ml abs. Aethanol zerstört und das Reaktionsgemisch am RV bei ca. 30° eingedampft. Der teils feste, teils ölige Rückstand wurde in heissem Petroläther aufgeschlämmt, abgenutscht und gut mit heissem Petroläther nachgewaschen. Das klare, gelbe Filtrat wurde eingedampft, das zurückbleibende gelbe Öl in Petroläther gelöst und 3 Std. bei -10° stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Petroläther umkristallisiert. 1,23 g (51,5 %) farblose Kristalle, Smp. 77-78°. IR.-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 1730 (C=O), 1610 (arom. C=C), 1530 u. 1350 (Ar- NO_2), 1280 (C-O-C).

$C_{26}H_{33}NO_4$	Ber.	C	73,73	H	7,85 %
(423,57)	Gef.	C	73,56	H	7,80 % **)

2-(m-methyl-)Phenyl-6-methyl-4,4-pentamethylen-hepten-1

wurde als Zersetzungsprodukt bei der versuchten Herstellung des methyl-substituierten p-Nitrobenzoates 31 nach der Kalium-Methode isoliert. Destillation im Kugelrohr Sdp. 103-104°/0,05 Torr. IR.-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 3090 u. 905 ($C=CH_2$), 3030 (arom. CH), 1610 u. 1580 (arom. $C=C$). NMR.-Spektrum in CCl_4 (ppm): 0,8 (6H, d, $J=6$) $(CH_3)_2C$; 1,27 (13 H, m) CH_2 , CH; 2,30 (3 H, s) $Ar-CH_3$; 2,48 (2 H, s) $CH_2-C=C$; 4,93 u. 5,12 (2 H, 2 d) $CH_2=C$; 6,8-7,1 (4 H, m) C_6H_4 .

$C_{20}H_{30}$	Ber.	C	88,82	H	11,18 %
(270,46)	Gef.	C	89,08	H	11,34 % **)

Die folgenden Vorschriften zur Synthese der p-Nitrobenzoate 31 bis 34 wurden aus dem Arbeitsbericht von Dr. M. Geisel [34] übernommen.

2-Phenyl-6-methyl-4,4-pentamethylen-heptyl-2-p-nitrobenzoat 32

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an das Verfahren von H.C. Brown [22].

0,5 g (1,83 mMol) Alkohol 72 wurden in einem mit einer Gummimembran, Tropftrichter mit Druckausgleich, Magnetrührer und N_2 -Ein- und Auslass versehenen 100 ml Dreihalskolben in 20 ml n-Hexan gelöst. Unter Rühren wurden durch die Membran 0,825 ml (1,83 mMol) einer 2,22-molaren n-Butyllithium-Lösung

in Hexan eingespritzt. Nach einstündigem Rühren bei ZT wurde die etwas gelbe, klare Lösung auf 0° abgekühlt und mit 0,34 g (1,83 mmol) p-Nitrobenzoylchlorid in 10 ml abs. Äther während ca. 10 Min. versetzt ^{a)}. Dann wurde 4 Std. bei ZT weitergerührt. Nach Zugabe von 25 ml CHCl₃ wurde das LiCl abfiltriert und das Filtrat am RV bei ZT eingedampft. Die Lösung des öligen Rückstandes in ca. 100 ml Hexan wurde filtriert und auf -10° gekühlt, worauf das p-Nitrobenzoat 32 auskristallisierte. Nach einer weiteren Kristallisation aus n-Hexan Smp. 98-100° ^{b)}; Ausbeute ca. 50 %. IR.-Spektrum in CCl₄ (cm⁻¹): 1729 (C=O), 1609 (arom. C=C), 1532 u. 1352 (Ar-NO₂), 1278 (C-O-C). NMR.-Spektrum in CCl₄ (ppm): 0,86 (6 H, d, J=6) (CH₃)₂C; 2,1 (3 H, s) CH₃-C-O; 2,24 u. 2,28 (2 H, 2 s) CH₂-C-O; 7,28 (5 H, breites s) C₆H₅; 8,21 (4 H, s) C₆H₄-NO₂; 1,33 (13 H, m) CH₂, CH.

C ₂₆ H ₃₃ NO ₄	Ber.	C	73,73	H	7,85 %
(423,57)	Gef.	C	73,96	H	7,83 %

2-(m-methoxy-)Phenyl-6-methyl-4,4-pentamethylen-heptyl-2-p-nitrobenzoat 33 wurde im wesentlichen wie 32 hergestellt.

0,5 g (1,65 mmol) Alkohol 73 wurden mit 0,75 ml (1,66 mmol) einer 2,22-molaren n-Butyllithium-Lösung in ca. 2 Std. bei Zimmertemperatur ins Alkoholat übergeführt. Nach

- a) Ist noch unverbrauchtes n-Butyllithium in dem Reaktionsgemisch, so tritt eine starke Braunrotfärbung auf.
- b) R. Biemann [23] erhielt einen Smp. von 77-78°. Da sein Produkt auf Grund des IR.-Spektrums, der Elementaranalyse und der kinetischen Daten mit obigem Produkt identisch sein muss, sind die verschiedenen Schmelzpunkte wahrscheinlich auf Polymorphismus der Kristalle zurückzuführen.

Zugabe von 0,307 g (1,65 mMol) p-Nitrobenzoylchlorid in Aether bei 0° wurde 4 Std. bei ZT gerührt und wie bei 32 aufgearbeitet. Das ölige p-Nitrobenzoat 33 konnte weder durch Kristallisation noch durch Chromatographie an Alox und Kieselgel von unreaktiertem Alkohol und den Nebenprodukten abgetrennt werden. Eine Anreicherung konnte jedoch durch Ausfrieren aus Pentan erreicht werden. IR.-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 1728 (C=O), 1605 u. 1587 (arom. C=C), 1532 u. 1352 (Ar-NO₂), 1278 (C-O-C). NMR.-Spektrum in CCl_4 (ppm): 0,87 (6 H, d, J=6) (CH₃)₂C; 2,08 (3 H, s) CH₃-C-O; 2,24 u. 2,27 (2 H, 2 s) CH₂-C-O; 3,75 (3 H, s) Ar-OCH₃; 6,5-7,3 (4 H, m) C₆H₄; 8,2 (4 H, s) C₆H₄-NO₂; 1,33 (13 H, m) CH₂, CH.

2-(m-methyl-)Phenyl-6-methyl-4,4-pentamethylen-heptyl-2-p-nitrobenzoat 31 wurde wie 33 hergestellt.

0,52 g (1,81 mMol) Alkohol 71 wurden in 25 ml n-Hexan mit 0,82 ml (1,81 mMol) einer 2,22-molaren n-Butyllithium-Lösung und darauf mit 0,335 g (1,81 mMol) p-Nitrobenzoylchlorid in 10 ml abs. Aether während 3 1/2 Std. bei Zimmertemperatur zum ebenfalls öligen Ester 31 umgesetzt, dessen NMR.-Spektrum die Anwesenheit von Ausgangsmaterial und olefinischen Nebenprodukten anzeigte. Für die kinetischen Messungen wurde das rohe p-Nitrobenzoat 31 verwendet. IR.-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 1729 (C=O), 1609 (arom. C=C), 1531 u. 1352 (Ar-NO₂), 1278 (C-O-C). NMR.-Spektrum in CCl_4 (ppm): 0,88 (6 H, d, J=6) (CH₃)₂C; 2,09 (3 H, s) CH₃-C-O; 2,23 (2 H, m) CH₂-C-O; 2,34 (3 H, s) Ar-CH₃; 6,8-7,25 (4 H, m) C₆H₄; 8,21 (4 H, s) C₆H₄-NO₂; 1,34 (13 H, m) CH₂, CH.

2-(m-fluor-)Phenyl-6-methyl-4,4-pentamethylen-heptyl-2-p-nitrobenzoat 34 wurde wie 33 hergestellt.

0,596 g (2,04 mMol) Alkohol 74 wurden mit 0,93 ml (2,04 mMol) einer 2,22-molaren n-Butyllithium-Lösung und dann mit 0,379 g (2,04 mMol) p-Nitrobenzoylchlorid während 14 Std. zur Reaktion gebracht. Das kristalline Rohprodukt ergab aus Hexan fast farblose Kristalle, Smp. 106-107,5° a). IR.-Spektrum in CCl₄ (cm⁻¹): 1728 (C=O), 1610 u. 1592 (arom. C=C), 1531 u. 1351 (Ar-NO₂), 1276 (C-O-C). NMR.-Spektrum in CCl₄ (ppm): 0,89 (6 H, d, J=6) (CH₃)₂C; 2,1 (3 H, s) CH₃-C-O; 2,22 u. 2,25 (2 H, 2 s) CH₂-C-O; 6,7-7,4 (4 H, m) C₆H₄F; 8,22 (4 H, s) C₆H₄-NO₂; 1,35 (13 H, m) CH₂, CH.

C ₂₆ H ₃₂ NO ₄ F	Ber.	C	70,72	H	7,30	N	3,17 %
(441,54)	Gef.	C	70,74	H	7,27	N	3,30 %

10. Präparative Solvolysen

Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden mit einer Siliconöl-Kolonnen 52 2,5 % auf Chromosorb G bei 150° mit N₂ als Trägergas ausgeführt. Die quantitative Bestimmung erfolgte teils durch Ausschneiden und Wägen der Peaks, teils durch Berechnung nach der Dreiecksmethode [50]. Es

- a) p-Nitrobenzoat 34 hergestellt nach der Kalium-Methode von R. Biemann Smp. 69-71° [23]. Wie beim p-Nitrobenzoat 32 beruhen die Schmelzpunktunterschiede wahrscheinlich wieder auf Polymorphie.

handelt sich dabei um Mittelwerte aus mindestens zwei Versuchen. Fehler ± 1 bis 2 %. Die Ausbeuten in Prozent bezogen auf das eingesetzte Ausgangsmaterial sind im Kapitel 7 in Tabelle 12 zusammengestellt.

5-Dimethylamino-2-(m-methyl-)phenyl-4,4-pentamethylen-pentyl-2-p-nitrobenzoat 25

a) 237,4 mg (0,5 mMol) des Hydrochlorids von 25 wurden in 95 ml 80 %igem Aethanol gelöst und nach Zugabe von 5 ml einer 0,2 N Lösung von NaOH (1 mMol) in 80 %igem Alkohol während mindestens 10 Halbwertszeiten bei 30° gehalten. Dann wurde die Lösung mit 2 N Salzsäure auf pH 4 bis 5 gestellt und der Alkohol am Vakuumrotationsverdampfer bei Zimmertemperatur entfernt. Anschliessend wurde die wässrige Lösung, aus der die p-Nitrobenzoesäure zum Teil ausgefallen war, mit Wasser auf ca. 50 ml aufgefüllt und mit 2 N Natronlauge auf pH 12 gebracht. Die Lösung (die p-Nitrobenzoesäure löst sich nur sehr langsam auf) wurde darauf dreimal mit je 50 ml Aether extrahiert. Die Aetherphasen wurden zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen und letzteres mit der wässrigen Phase vereinigt. Die Aetherextrakte wurden mit K_2CO_3 getrocknet und über eine Vigreux-Kolonne eingedampft. Zurück blieben 17,2 mg ölige Flüssigkeit (7,3 %), welche nach der gaschromatographischen Untersuchung aus 22 % Δ^1 -Olefin 57, 7 % Δ^2 -Olefin 56, 60 % Alkohol 44 und 11 % Aether 86 bestand.

Anschliessend wurde die obige alkalisch-wässrige Lösung mit 2 N Salzsäure auf pH 1 gebracht und die p-Nitrobenzoesäure viermal mit je 50 ml Aether extrahiert. Nach der Trocknung der Aetherextrakte mit $MgSO_4$ wurde der Aether über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert und die p-Nitrobenzoesäure im Vakuumexsikkator über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, 81,8 mg (98,5 %). Darauf wurde die salzsaure wässrige Lösung am

Rotationsverdampfer bei Zimmertemperatur auf ca. 5 ml eingengt und mit NaOH auf pH 4,2 gestellt. Das Pyrrolidiniumsalz wurde durch tropfenweise Zugabe einer frisch bereiteten und filtrierten Lösung von 212 mg Reineckesalz in 11 ml Wasser (entspricht einem 20 %igen Ueberschuss) bei 0° gefällt. Nach einstündigem Stehenlassen bei 0° wurde das rosafarbene, lichtempfindliche Reineckat durch einen Filtertigel G4 abgenutscht und mit Eiswasser gewaschen. Trocknen im Vakuumexsikkator über P₂O₅ ergab 272,7 mg (92,6 %) N,N,2-Trimethyl-2-(m-methyl-)phenyl-4,4-pentamethylenpyrrolidinium-Reineckat 82, Smp. 107-112° (Zers.). Aus Methanol/Wasser, Smp. 123°.

C ₂₃ H ₃₆ N ₇ S ₄ Cr	Ber.	C	46,75	H	6,14	N	16,59 %
(590,85)	Gef.	C	47,05	H	6,13	N	16,36 %

b) Bei einem weiteren Versuch wurde auf die Abtrennung der p-Nitrobenzoesäure verzichtet. Es wurden wie oben beschriebenen 18,0 mg (7,6 %) Oel aus den Aetherextrakten isoliert. Die Fällung des Reineckates (Ausbeute 92,7 %) erfolgte bei pH 8, um die p-Nitrobenzoesäure in Lösung zu halten.

c) 237,4 mg p-Nitrobenzoat 25 wurden wie unter a) beschrieben umgesetzt. Bei diesem Versuch wurde auf eine Isolierung der gebildeten tertiären Amine verzichtet und das Pyrrolidiniumsalz bei pH 11,0 als Reineckat gefällt, Ausbeute 91,6 %.

Die präparativen Solvolysen der p-Nitrobenzoate 26, 27 und 28 wurden wie bei der Verbindung 25 beschrieben ausgeführt.

5-Dimethylamino-2-phenyl-4,4-pentamethylen-pentyl-2-p-nitrobenzoat 26

230,3 mg (0,5 mMol) Hydrochlorid des p-Nitrobenzoates

26 ergaben bei der Aetherextraktion 6,6 mg (2,9 %) basischen Anteil, der auf Grund der gaschromatographischen Untersuchung aus 30 % Δ^1 -Olefin 59, 3 % Δ^2 -Olefin 58, 48 % Alkohol 45 sowie 18 % Aether 87 bestand. Die p-Nitrobenzoesäure wurde in 98,1 % Ausbeute isoliert.

Die Ausbeute an N,N,2-Trimethyl-2-phenyl-4,4-pentamethylen-pyrrolidinium-Reineckat 83, das bei pH 4,3 gefällt wurde, betrug 98,1 %. Aus Methanol/Wasser, Smp. 111-116° (Zers.).

$C_{22}H_{34}N_7S_4Cr$	Ber.	C	45,80	H	5,94	N	17,00 %
(576,82)	Gef.	C	45,56	H	6,10	N	16,80 %

5-Dimethylamino-2-(m-methoxy-)phenyl-4,4-pentamethylen-pentyl-2-p-nitrobenzoat 27

a) 245,3 mg (0,5 mMol) Hydrochlorid des p-Nitrobenzoates 27 wurden jeweils eingesetzt. Bei zwei Versuchen ergaben die Aetherextraktionen 14,4 mg (5,9 %) und 15,0 mg (6,1 %) tertiäre Amine. Die gaschromatographische Untersuchung ergab 14 % Δ^1 -Olefin 61, 1 % Δ^2 -Olefin 60 und 85 % Alkohol 46. Bei pH 4,7 bzw. 4,2 wurden 92,1 bzw. 93,3 % N,N,2-Trimethyl-2-(m-methoxy-)phenyl-4,4-pentamethylen-pyrrolidinium-Reineckat 84 gefällt. Aus Methanol filzartige rosafarbene Kristalle, Smp. 140° (Zers.).

$C_{23}H_{36}N_7OS_4Cr$	Ber.	C	45,52	H	5,98	N	16,15 %
(606,85)	Gef.	C	45,51	H	6,25	N	15,94 %

b) Bei einem weiteren Versuch ohne Isolierung der p-Nitrobenzoesäure wurden 16,7 mg (6,8 %) basischer Anteil und 92,4 % Pyrrolidinium-Reineckat (Fällung bei pH 9,6) erhalten.

5-Dimethylamino-2-(m-fluoro-)phenyl-4,4-pentamethylen-
pentyl-2-p-nitrobenzoat 28

239,3 mg (0,5 mMol) Hydrochlorid des p-Nitrobenzoates 28 wurden wie beschrieben umgesetzt und auf die Abtrennung der p-Nitrobenzoesäure verzichtet. Bei pH 9,5 bzw. 9,8 wurden 100 % bzw. 99,4 % N,N,2-Trimethyl-2-(m-fluoro-)phenyl-4,4-pentamethylen-pyrrolidinium-Reineckat 85 gefällt. Aus Methanol/Wasser rosafarbene feine Nadeln, Smp. 120° (Zers.).

C ₂₂ H ₃₃ N ₇ FS ₄ Cr	Ber.	C	44,42	H	5,59	N	16,48 %
(594,81)	Gef.	C	44,59	H	5,77	N	16,29 %

5-Dimethylamino-2-(m-methyl-)phenyl-4,4-pentamethylen-
pentyl-2-p-nitrobenzoat 25 in 100 % Aethanol

237,4 mg (0,5 mMol) Hydrochlorid des p-Nitrobenzoates 25 wurden in 100 ml abs. Aethanol in Gegenwart von 3 Mol-äquivalenten Triäthylamin umgesetzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 25,7 mg (10,8 %) basische Anteile als ölige Flüssigkeit. Die gaschromatographische Untersuchung ergab 21 % Δ^1 -Olefin 57, 3 % Δ^2 -Olefin 56 sowie 76 % Aether 86. Auf die Abtrennung der p-Nitrobenzoesäure wurde verzichtet und die Reineckatfällung bei pH 11 vorgenommen. Es resultierten nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator 262,3 mg (89,0 %) N,N,2-Trimethyl-2-(m-methyl-)phenyl-4,4-pentamethylen-pyrrolidinium-Reineckat 82, Smp. 106-111° (Zers.).

11. Kinetische Messungen

Die Bestimmung der RG-Konstanten erfolgte nach der konduktometrischen Methode [30]. Die Messungen oberhalb 20° erfolgten in einem Wasserthermostaten, die Messungen bei 10 und 20° in einem Kryostaten mit eingebautem Kühlaggregat. Die Temperaturkonstanz betrug $\pm 0,03^\circ$.

100 % Aethanol ("super-dry") wurde aus handelsüblichem abs. Aethanol durch Rückfluxierung und anschließende Destillation über Calcium hergestellt;

80 Vol.% Aethanol wurde aus 2959,0 g "super-dry" Aethanol und 939,5 g bidest. Wasser hergestellt (Dichte $d_{20} = 0,8535$);

90 Vol.% Aethanol aus 354,11 g "super-dry" Aethanol und 49,88 g bidest. Wasser (bei 23°);

60 Vol.% Aethanol aus 236,07 g "super-dry" Aethanol und 199,51 g bidest. Wasser (bei 23°).

Als Reaktionsgefäß diente ein Glaszylinder von ca. 30 ml Inhalt mit geschliffener Glashülse, der durch eine Platinelektrode mit Glasschliff hermetisch verschlossen wurde. Die Leitfähigkeitsänderungen wurden kontinuierlich mit einem Schreiber registriert. Die Konzentration der eingesetzten Verbindungen betrug 10^{-3} M, die Konzentration des Triäthylamins $4 \cdot 10^{-3}$ M. In der Messzelle befanden sich 20 ml einer 10^{-3} M Lösung des Hydrochlorids der zu untersuchenden Aminoester 25 bis 28 in 80 Vol.% Aethanol. Nach einer Vorwärmzeit von 15 Min. wurde die entsprechende Menge einer ebenfalls thermostatisierten $0,161 \text{ M}^{\text{a)}$ Lösung

a) Der Gehalt wurde titrimetrisch mit $0,1 \text{ N HCl}$ und Methylrot als Indikator bestimmt.

von Triäthylamin in 80 % Aethanol zugegeben (i.a. 4 Mol-äquivalente), umgeschüttelt und die Leitfähigkeitskurve über mindestens 90 % der Reaktion verfolgt. Alle Messungen wurden mindestens dreimal ausgeführt.

Die Reaktionsgeschwindigkeit der Verbindung 26 in Gegenwart von 8 Moläquivalenten Triäthylamin zeigte eine knapp ausserhalb der Fehlergrenze liegende Erhöhung um ca. 3 %; vgl. Tab. 2.

Die Messungen in 100, 90 und 60 Vol.% Aethanol erfolgten auf dieselbe Art; es wurden jeweils Triäthylaminlösungen in den entsprechenden binären Alkohol/Wasser-Gemischen verwendet.

Im Falle der homomorphen Verbindungen 31 bis 34 wurden zuerst 20 ml 80 Vol.% Aethanol und die entsprechende Menge Triäthylaminlösung (4 Moläquivalente) in der Messzelle während mindestens 15 Min. bei der Reaktionstemperatur thermostatisiert. Dann wurde die Substanz, die in einem kleinen Glasschiffchen eingewogen war, zugegeben. Die kristallinen Verbindungen, die sich nur langsam in 80 % Aethanol lösten, wurden zuvor in einem Tropfen absoluten Benzol gelöst. Zur Untersuchung der Basenabhängigkeit der RG-Konstanten wurden bei Verbindung 32 Messungen mit 9 Äquivalenten und bei 34 mit 2 Äquivalenten Triäthylamin ausgeführt.

Die Auswertung der Leitfähigkeits-Zeit-Kurven erfolgte mit einer elektronischen Rechenmaschine PDP-9 des Physikalisch-chemischen Instituts unter Verwendung eines Programms von A.F. Boschung [33a]. Die Berechnungsgrundlage stellt die folgende Gleichung dar:

$$\log (L_{\infty} - L_t) = -0,4343 \cdot k \cdot t + \log (L_{\infty} - L_0)$$

wobei L_0 bzw. L_{∞} die Leitfähigkeit zur Zeit $t=0$ bzw. $t=\infty$ bedeutet.

Der Computer berechnet aus den eingegebenen 30 bis 40 Messwertpaaren Leitfähigkeit L_t zur Zeit t für ein gegebenes L_∞ die beste Gerade, für die die Summe der quadratischen Abweichungen S ein Minimum erreicht (lineare Regression). Der Wert von L_∞ wird so lange variiert, bis das durch lineare Regression bestimmte S minimal wird (Iteration). Darauf werden die Iterationen von L_∞ verfeinert und weiter fortgesetzt, bis die Steigung $m = -0,4343 \cdot k$ der Geraden zweier aufeinanderfolgender Berechnungen um weniger als 1 % ändert. Aus der Steigung der endgültigen Geraden wird die RG-Konstante berechnet und die Abweichungen der berechneten Leitfähigkeiten von den eingelesenen ermittelt.

Berechnung von Regressions- und Korrelationskoeffizienten

Zur Berechnung der Regressions- und Korrelationskoeffizienten wurde ein Computerprogramm verwendet [51]. Das Rechenprogramm legt durch N Wertepaare (x,y) die beste Gerade nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate. Die lineare Regressionsfunktion lautet $Y = Bx + A$, wobei mit Y der berechnete Wert und mit y der jeweilig beobachtete Wert bezeichnet wird. Die Koeffizienten A und B werden so bestimmt, dass

$$\sum_i (y - Y)^2 \quad (i = 1 \text{ bis } N)$$

ein Minimum wird.

Für die Koeffizienten der Regressionsgeraden gilt (B = Steigung; A = y -Achsenabschnitt):

$$B = \frac{\sum_i xy - N \bar{x} \bar{y}}{\sum_i x^2 - N \bar{x}^2} \quad A = \bar{y} - B \bar{x}$$

wobei $\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_i x$ und $\bar{y} = \frac{1}{N} \sum_i y$

Das Programm gibt für jedes eingelesene Wertepaar (x,y) die Abweichung des berechneten Wertes Y auf der Regressionsgeraden vom eingelesenen Wert y in Prozent an.

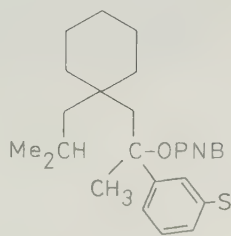
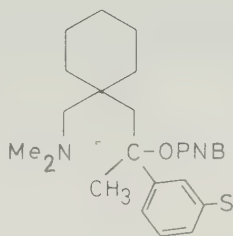
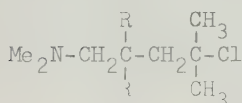
Der Korrelationskoeffizient r gibt eine quantitative Aussage über den Grad des Zusammenhangs der Messpunkte, wie exakt sie auf einer Geraden liegen, während die Regressionsgerade den optischen Eindruck vermittelt. Der Korrelationskoeffizient r wird nach folgender Formel berechnet:

$$r = \frac{\sum_i xy - N \bar{x} \bar{y}}{\sqrt{\left(\sum_i x^2 - N \bar{x}^2\right) \left(\sum_i y^2 - N \bar{y}^2\right)}}$$

Er ist unabhängig von den Einheiten der Messpunkte und kann alle Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Ist $r = \pm 1$, so liegen die Punkte auf einer Geraden; ist $r = 0$, so besteht kein Zusammenhang. (Das Vorzeichen hängt von der Steigung der Geraden ab; steigende Gerade + Zeichen, fallende Gerade - Zeichen. Entscheidend ist der Betrag von r.).

C. ZUSAMMENFASSUNG

Das α -dimethylierte δ -Aminochlorid 3 ($R = H$) reagiert in 80 % Aethanol nach einem reinen S_N1 -El-Mechanismus. Wird es in γ -Stellung geminal alkyliert ($R = CH_3$, bzw. $(-CH_2-)_5$), so findet ein Uebergang zu einem vom Stickstoffatom beschleunigten Prozess statt. Die Bildung eines Pyrrolidinium-Salzes wird zur Hauptreaktion (vgl. Diss. K. Seckinger 1968).



<u>3</u>	$R=H$	<u>25</u>	$S = CH_3$	<u>31</u>
<u>5</u>	$R=CH_3$	<u>26</u>	H	<u>32</u>
<u>7</u>	$R=(-CH_2-)_5$	<u>27</u>	OCH_3	<u>33</u>
		<u>28</u>	F	<u>34</u>

Der kinetische Effekt des N-Atoms kann als nukleophile Verdrängung des Chloratoms gedeutet werden. Ein solcher Mechanismus steht aber im Gegensatz zur bisherigen Auffassung, dass eine direkte Substitution an einem tertiären Kohlenstoffatom aus sterischen Gründen nicht in Erscheinung tritt. Als weitere Erklärungen kommen in Frage: die reversible Bildung eines Carbenium-Ionenpaares, das rasch vom N-Atom abgefangen wird sowie die Unterstützung der Ionisierung des γ -alkylierten Aminochlorids 5 bzw. 7 ($R = Alkyl$) durch intramolekulare elektrostatische Solvatation durch die Aminogruppe.

Die drei in Frage stehenden Mechanismen unterscheiden sich im Ausmass der positiven Ladung, welche im Uebergangszustand an C_α ausgebildet wird. Diese ist gering im ersten Fall, beträchtlich in den anderen beiden Fällen. Zur Abklärung des Mechanismus bietet sich daher eine kinetische Analyse auf Grund der Hammett-Beziehung an. Es wurden daher die α -aryl-substituierten δ -Aminoester 25, 26, 27 und 28 (PNB = p-Nitrobenzoyl) synthetisiert und deren RG-Konstanten in 80 % Aethanol gemessen. Ferner wurden die homomorphen p-Nitrobenzoate 31, 32, 33 und 34 zum Vergleich hergestellt und deren RG-Konstanten ebenfalls mittels der Hammett-Beziehung ausgewertet.

Die Aminoester 25-28 reagieren bei 50° 25, 39, 43 bzw. 384 mal rascher als die homomorphen Ester 31-34. Die RG-Konstanten letzterer Verbindungen befolgen die Brown-Hammett-Gleichung $\log k/k_0 = \rho \cdot \sigma_m^+$ und ergaben einen ρ -Wert von -4,33, wie für eine S_N1 -El-Reaktion über ein Carbeniumion zu erwarten war. Die RG-Konstanten der Aminoester 25-28 hingegen korrelieren besser mit den Hammett'schen σ_m -Werten und ergaben einen geringeren ρ -Wert, nämlich ca. -2. Damit kann die Bildung von Carbeniumionen im Uebergangszustand der Ionisation der Verbindungen 25-28 ausgeschlossen werden.

Die Resultate stehen jedoch im Einklang mit einer konzentrierten nukleophilen Substitution, bei welcher der Austritt des Nukleofugs dem Angriff des N-Atoms zeitlich etwas vorausseilt. Es resultiert daher ein lockerer Uebergangszustand, der zu einer positiven Teilladung an C_α und somit zu einem mittleren ρ -Wert von ca. -2 führt.

Die RG-Konstanten des Aminoesters 26 in verschiedenen Aethanol-Wasser-Gemischen sprechen zudem bedeutend weniger auf die Ionisierungskraft des Lösungsmittels an als typische Carbeniumion-Reaktionen. Die geringe Lösungsmittelabhängigkeit entspricht eher derjenigen von S_N2 -Reaktionen, was ebenfalls für einen lockeren S_N2 -Uebergangszustand spricht.

D. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) C.K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", Bell, London 1953.
b) A. Streitwieser jr., "Solvolytic Displacement Reactions", McGraw-Hill, New York 1962.
c) C.A. Bunton, "Nucleophilic Substitution at a Saturated Carbon Atom", Elsevier Publishing Comp., New York 1963.
d) E. Kosower, "An Introduction to Physical Organic Chemistry", Wiley Inc., New York 1968.
e) S. Winstein, E. Grunwald u. H.W. Jones, J. Amer. chem. Soc. 73, 2700 (1951).
- [2] a) U. Miotti u. A. Fava, J. Amer. chem. Soc. 88, 4274 (1966).
b) F.G. Bordwell u. Th. G. Mecca, J. Amer. chem. Soc. 94, 2119 (1972).
- [3] a) H. Freundlich u. G. Salomon, Z. physik. Chem. 166, 161 (1933).
b) G. Salomon, Helv. 16, 1361 (1933); 17, 851 (1934); 13, 734 (1936).
- [4] a) A.M. Braun, C.E. Ebner, C.A. Grob und F.A. Jenny, Tetrahedron Letters 1965, 4733.
b) D. Currel, C.A. Grob u. S.W. Tam, Helv. 50, 349 (1967).
- [5] a) A.A. Frost u. R.G. Pearson, "Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen", S. 283, Verlag Chemie 1964.
b) B. Capon, Quart. Rev. 18, 108 (1964).
c) T.C. Bruice u. W.C. Bradbury, J. Amer. chem. Soc. 87, 4838, 4846, 4851 (1965); 90, 3808 (1968).

- [6] K. Seckinger, Dissertation, Basel 1968.
- [7] a) S. Winstein, J.S. Gall, M. Hojo u. S. Smith, J. Amer. chem. Soc. 82, 1010 (1960).
b) S. Winstein u. J.S. Gall, Tetrahedron Letters No. 2, 31 (1960).
c) S. Winstein, M. Hojo u. S. Smith, Tetrahedron Letters No. 22, 12 (1960).
- [8] K. Becker, Dissertation, Basel 1971.
- [9] M. Bodenstein, Z. physik. Chem. 85, 329 (1913).
- [10] C.A. Grob u. F.A. Jenny, Tetrahedron Letters No. 23, 25 (1960).
- [11] a) C.A. Grob u. F. Ostermayer, Helv. 45, 1119 (1962).
b) C.A. Grob, F. Ostermayer u. W. Raudenbusch, Helv. 45, 1672 (1962).
- [12] a) F.A. Jenny, Dissertation, Basel 1960.
b) W. Raudenbusch, Dissertation, Basel 1963.
- [13] H.C. Guggisberg, Dissertation, Basel 1971.
- [14] C.A. Grob u. K. Seckinger, unveröffentlichte Versuche.
- [15] a) L.P. Hammett, "Physical Organic Chemistry", McGraw-Hill, New York 1940, S. 184.
b) H. van Bekkum, P.E. Verkade u. B.M. Wepster, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 78, 815 (1959).
- [16] H.H. Jaffé, Chem. Reviews 53, 191 (1953).
- [17] a) H.C. Brown u. Y. Okamoto, J. Amer. chem. Soc. 79, 1913 (1957).
b) Y. Okamoto u. H.C. Brown, J. org. Chemistry 22, 485 (1957).
c) H.C. Brown u. Y. Okamoto, J. Amer. chem. Soc. 80, 4979 (1958).

- [18] a) H. Gilman, A.H. Haubein u. H. Hartzfeld, J. org. Chemistry 19, 1034 (1954).
b) H. Gilman u. B.J. Gaj, J. org. Chemistry 22, 1165 (1957).
- [19] a) R.G. Jones u. H. Gilman, Org. Reactions 6, 339 (1951).
b) H. Gilman, W. Langham u. A.L. Jacoby, J. Amer. chem. Soc. 61, 106 (1939).
c) G. Wittig, U. Pockels u. H. Dröge, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1903 (1938).
- [20] H. Gilman, R.D. Gorsich u. B.J. Gaj, J. org. Chemistry 27, 1023 (1962).
- [21] S. Natelson u. S. Gottfried, J. Amer. chem. Soc. 61, 1001 (1939).
- [22] H.C. Brown, F.J. Cloupek u. MinHonRei, J. Amer. chem. Soc. 86, 1248 (1964).
- [23] C.A. Grob u. R. Biemann, unveröffentlichte Versuche.
- [24] a) J. Gadamer, Arch. Pharm. 258, 148 (1920).
b) J. Gadamer u. F. von Bruchhausen, Arch. Pharm. 260, 97 (1922).
- [25] W.O. Kermack u. R. Robinson, J. chem. Soc. 121, 427 (1922).
- [26] R. Huisgen, H. Wieland u. H. Eder, Ann. 561, 193 (1949).
- [27] a) F.A.L. Anet, A.S. Bailey u. R. Robinson, Chem. and Ind. 944 (1953).
b) E.H. Mottus, H. Schwarz u. L. Marion, Can. J. Chem. 31, 1144 (1953).
- [28] a) N.J. Leonard, R.C. Fox, M. Oki u. S. Chiavarelli, J. Amer. chem. Soc. 76, 630, 3463, 5708, 6471 (1954).

- b) N.J. Leonard, M. Oki u. S. Chiavarelli, J. Amer. chem. Soc. 77, 6234, 6237, 6241, 6245 (1955).
- c) N.J. Leonard, Record of Chem. Progress 17, 243 (1956).
- [29] Dissertation R. Schwob, Basel, laufende Arbeit.
- [30] C.A. Grob, H.P. Fischer, H. Link u. E. Renk, Helv. 46, 1190 (1963).
- [31] a) A. Streitwieser jr., Chem. Reviews 56, 571 (1956).
b) A. Streitwieser jr., "Solvolytic Displacement Reactions", McGraw-Hill, New York 1962.
- [32] J.A. Christiansen, Z. physikal. Chem. A189, 126 (1941).
- [33] a) Programm "Helen" für Leitfähigkeitsmessungen.
b) Programm "Akta" für Aktivierungsparameter.
Institut für Organische Chemie der Universität Basel.
- [34] C.A. Grob u. M. Geisel, unveröffentlichte Versuche.
- [35] C.A. Grob, S.W. Tam u. D. Currel, unveröffentlichte Versuche.
- [36] a) P. Duquenois u. Faller, Bull. Soc. chim. France 6, 998 (1939).
b) F. Hein u. F.A. Segnitz, Z. analyt. Chem. 72, 119 (1927).
- [37] D.H. McDaniel u. H.C. Brown, J. org. Chemistry 23, 420 (1958).
- [38] P.G. Gassman u. A. Fentiman, J. Amer. chem. Soc. 91, 1545 (1969).
- [39] H.C. Brown u. K. Takeuchi, J. Amer. chem. Soc. 88, 5336 (1966).
- [40] a) E. Grunwald u. S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 70, 846 (1948).

- b) S. Winstein, E. Grunwald u. H.W. Jones, J. Amer. chem. Soc. 73, 2700 (1951).
- [41] A. Fainberg u. S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 83, 618 (1961).
- [42] a) C.G. Swain, J. Amer. chem. Soc. 70, 1119 (1948).
b) C.G. Swain u. C.B. Scott, J. Amer. chem. Soc. 75, 141 (1953).
c) C.G. Swain, R.B. Mosely u. D.E. Bown, J. Amer. chem. Soc. 77, 3727, 3731 (1955).
- [43] A. Streitwieser jr., "Solvolytic Displacement Reactions", S. 64, McGraw-Hill, New York 1962.
- [44] G.J. Harvey, N.V. Riggs u. V.R. Stimson, J. chem. Soc. 1955, 3267.
- [45] S. Winstein u. E. Grunwald, J. Amer. chem. Soc. 70, 828 (1948).
- [46] Dissertation R. Hüsler, Basel, laufende Arbeit.
- [47] A.I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", S. 930, 3. Auflage, Longmans 1966.
- [48] H. Gilman u. A.H. Haubein, J. Amer. chem. Soc. 66, 1515 (1944),
- [49] H. Gilman u. F. Schulze, J. Amer. chem. Soc. 47, 2002 (1925).
- [50] R. Kaiser, "Chromatographie in der Gasphase", Bd. IV S. 101, B.I. Hochschultaschenbücher, Mannheim 1969.
- [51] Programm "Gerade", Institut für Organische Chemie der Universität Basel.

CURRICULUM VITAE

Am 6. September 1946 wurde ich, René Paul Traber, von Basel, als Sohn des Max Traber, Chefbuchhalter, und seiner Ehefrau Elsa geb. Hellstern in Basel geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Primarschule in Basel und anschliessend das Mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Basel, wo ich 1965 die Matura bestand.

Im Sommersemester 1965 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann mein Studium in Chemie. Im Frühjahr 1967 legte ich das erste Vordiplom in den Fächern Mathematik, Organische und Anorganische Chemie ab. Das zweite Vordiplom mit den Fächern Physik und Astronomie bestand ich im Frühjahr 1968. Das Diplom für Chemie wurde mir am 30. Oktober 1969 erteilt.

Im November des gleichen Jahres begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C.A. Grob die vorliegende Dissertation.

Während der Semesterferien arbeitete ich zwölf Wochen als Volontär in der medizinisch-biologischen Abteilung der SANDOZ AG unter der Leitung von Herrn Dr. E. Stürmer. Im Lauf einer 6-wöchigen Praktikantenzeit bei Herrn Dr. Niklaus in einem Entwicklungslabor des CIBA-Kunststoffdepartementes hatte ich Gelegenheit, mich mit einigen Problemen der Duroplast-Chemie vertraut zu machen.

Während meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten:

H. Balli, W. Becker, G. Beretta, M. Brenner,
R. Conzelmann, H. Erlenmeyer†, S. Fallab, F. Gerson,
R. Gleiter, C.A. Grob, W. Habicht, E. Heilbronner,

P. Huber †, Th. Kaden, H. Kuhn, P. Läger, A. Marxer,
E. Miescher, C. Pascual, P. Ramirez, J. Rudinger,
P.W. Schiess, M. Schüpbach, H.G. Seiler, Ch. Tamm,
M. Thürkauf, R. Wizinger †, R.F. Zürcher.

